

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

N°
431

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplômé d'État)

par

André C. COHEN

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 1^{er} Janvier 1925 à Tunis

Présentée et soutenue publiquement le

**SUR CERTAINS ASPECTS DE L'ÉLEVATION
DES 17 CÉTOSRÉROIDES URINAIRES
CHEZ LA FEMME**

Président : Monsieur J. DECOURT, Professeur

ÉDITÉ ET IMPRIMÉ PAR
L'OFFSET MÉCANOGRAPHIQUE
72, Rue Mazarine - 6^e
Dépôt légal 193-4-57-160

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplômé d'État)

par

André C. COHEN

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 1^{er} Janvier 1925 à Tunis

Présentée et soutenue publiquement le

**SUR CERTAINS ASPECTS DE L'ÉLEVATION
DES 17 CÉTOSRÉROÏDES URINAIRES
CHEZ LA FEMME**

Président : Monsieur J. DECOURT, Professeur

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD (H.), BROCC (P.), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DEBRE (R.), DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E.), RICHET (Ch.), SANNIE, SEZARY, TANNON, VELTER.

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE.

I. - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
BIOLOGIE APPLIQUEE A L'EDUCATION PHYSIQUE ET AUX SPORTS ..	CHAILLEY-BERT (P.)
BIOLOGIE MEDICALE	FAUVERT (R.)
CANCEROLOGIE MEDICALE ET SOCIALE	JEAN-BERNARD
Chimie médicale	JAYLE (M.F.)
..... (Hôtel-Dieu	MENEGAUX
..... (Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales (Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
..... (Cochin	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et Orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	de GAUDART-D'ALLAINES
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNC'K-BRENTANO (P.)
..... (Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales .. (Bichat	JUSTIN-BESANÇON
..... (Cochin	MOREAU (R.)
..... (Broussais	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydrofclimatologie thérapeutique	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
..... (Tarnier	LANTUEJOUL (P.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque	LACOMME (M.)
..... (Port-Royal	VARANGOT

Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires	HAMBURGER
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIE
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	N...
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	DECOURT
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (Chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	N...

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie	(DELMAS (A.), pr. s. ch. (DEBEYRE (J.) (OLIVIER ()) (CABROL (C.)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARD (Melle P.) (pr. s. ch. (BUSSEY (F.) (GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	(NEVOT (A.) (CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	(ETTORI (J.), pr. s. ch. (N... (N...
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (F.)
Embryologie	TUCHMANN (N...
Histologie	(N... (N... (N...

Hydrologie	CORNET
Hygiène	(BOYER (J.), pr. s. ch. (DEPARIS (M.), pr. s. ch.
Maladies infectieuses	BASTIN (DEROBERT (L.), pr. s. ch. (GAULTIER (M.) (HADENGUE (A.) (ALBAHARY
Médecine légale et du travail	DAVID (M.) LHERMITTE
Neurochirurgie	(GRASSET (J.) (LEPAGE (F.) (MERGER (R.)
Neurologie	(MORIN (P.) (RAVINA (J.) (ROBEY (M.) (LE LORIER
Obstétrique	(DESVIGNES (P.) (BREGEAT
Ophtalmologie	JUDET (R.) (AUBRY (M.) (MADURO (R.)
Orthopédie	(CHABAUD (A.) (N... , (ABOULKER (P.) (BAUMANN (J.) (GOSSET (J.) (LAURENCE (G.) (LORTAT-JACOB (J.) (OLIVIER (Cl.) (POILLEUX (F.) (VERNE (J.M.) (DUBOST (MATHEY (FLABEAU (CAUCHOIX (FAUREL (BARCAT (GERMAIN (THOMERET
Oto-rhino-laryngologie	
Parasitologie	
Pathologie chirurgicale	(LOEPER (M.) (MAURICE (BOUDIN (G.) (CASTAIGNE (P.) (CONTE (M.) (DOMART (A.) (LAMOTTE (M.) (LAROCHE (Cl.) (MILLIEZ (P.) (PEQUIGNOT (H.) (PERRAULT (M.) (RAMBERT (P.) (THIEFFRY (St.) (TURIAF (J.) (BRICAIRE (ROYER (BRISAUD
Pathologie expérimentale	
Pathologie médicale	

	(DEROT
Pathologie médicale	(BOUVIER
	(MACREZ
	(WOLFROMM
	(JOSEPH (R.)
Pédiatrie	(MOZZICONACCI (P.)
	(Polonovsky (Cl.)
Pharmacologie	(CHEYMOL (J.) pr. s. ch.
	(LEVY (Mlle J.) pr. s. ch.
	(BARJETON (D.), pr. s. ch.
Physiologie	(PARROT (J.), pr. s. ch.
	(DEJOURS (P.)
Physique médicale	(DJOURNO (A), pr. s. ch.
	(GOUGEROT (L.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT
Psychiatrie infantile	MICHAUX (Z.)
Rhumatologie	DELBARRE
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A.)
	(CERNEA (P.)
Thérapeutique	CHASSAGNE
Urologie	KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	(AMELINE (A.)
	(HUGUIER (J.)
Clinique chirurgicale	(LEGER (L.)
	(PADOVANI (P.)
	(ROUX (M.)
	(RUDLET (J.C.)
	(BROUET (G.)
	(N...
Clinique médicale	(DREYFUS (Gilbert)
	(HAGUENAU (M.), pr. s. ch.
	(KOURILSKY (R.)
	(MARCHAL (G.)
Clinique obstétricale	(ECALLE (G.)
	(MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)

Secrétaire général de la Faculté	M. MOREL (J.)
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibliothécaires	(Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.)
	(LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

A mon père

A ma mère

A Roger

A Georges

A Nicole

en faible témoignage de ma profonde
affection et de ma reconnaissance

IN MEMORIAM

A mes oncles

Ernest

Albert

toujours présents en mon esprit
en témoignage de ma grande affection

A mon oncle le Dr. Henri SETBON

A mon cousin Emile SETBON

Externe des Hôpitaux de Paris
Mon ami et camarade d'études

A Monsieur Le Professeur Jacques DECOURT

Qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse
En respectueux hommage et en
témoignage de ma fidélité

A Monsieur Le Docteur Albert NETTER

Qui a inspiré et guidé cette thèse ;
En remerciement pour l'enseignement
qu'il m'a prodigué avec tant de clarté
et de bienveillance.
Qu'il soit assuré de mon respectueux
attachement. .

A Madame Le Docteur A. NETTER-LAMBERT

Avec mes hommages respectueux

A Monsieur Le Professeur Paul FUNCK-BRENTANO

Qui m'a fait le grand honneur de m'accepter
dans son service à toutes les étapes de ma
vie hospitalière

En témoignage de ma gratitude pour son enseignement
et son accueil si paternel

A Monsieur Le Professeur Agrégé GILBERT-DREYFUS

Qui m'a fait bénéficier de sa grande expérience
qu'il soit assuré de ma reconnaissance et
de ma fidélité

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Externat :

Monsieur le Professeur P. MOCQUOT

Monsieur le Docteur R. CATTAN

Monsieur le Professeur R. GARCIN

Monsieur le Professeur L. JUSTIN-BESANÇON

Externat et Internat :

Monsieur le Docteur A. NETTER

Monsieur le Professeur Agrégé J. RAVINA

Monsieur le Professeur Agrégé GILBERT-DREYFUS

Monsieur le Professeur P. FUNCK-BRENTANO

Internat :

Monsieur le Professeur GUY LAROCHE

Monsieur le Docteur E. AZERAD

Monsieur le Docteur R. MUSSET

Monsieur le Docteur H.P. KLOTZ

Monsieur le Professeur J. DECOURT

A mes autres Maîtres dans les Hôpitaux :

Madame le Docteur A. NETTER-LAMBERT
Monsieur le Professeur CORDIER
Monsieur le Docteur E. MAY
Monsieur le Docteur MAMOU
Monsieur le Docteur RÜBENS-DUVAL
Monsieur le Professeur Agrégé CORNET
Monsieur le Docteur TREMOLIERES
Monsieur le Docteur WATTEBLED
Monsieur le Docteur KARTUN
Monsieur le Docteur GRUPPER
Monsieur le Docteur CALDIER
Monsieur le Docteur DEVRAIGNE
Monsieur le Docteur COTTRELL
Monsieur le Docteur AVRIL
Monsieur le Docteur MICHARD
Monsieur le Docteur ZARA
Monsieur le Docteur SEBAOUN
Monsieur le Docteur ROBERT
Monsieur le Docteur DALSACE,
Monsieur le Docteur CAPLIER

A mes conférenciers :

Monsieur le Docteur CIRILLI
Monsieur le Docteur LANVIN
Monsieur le Docteur TOURNIER
Monsieur le Docteur VERNANT
Monsieur le Docteur FRILEUX

A Monsieur le Docteur DOUADY

A Monsieur le Docteur R. COHEN

en témoignage de ma reconnaissance

A mes collègues

A mes amis

Au personnel hospitalier

A tous ceux qui me sont chers

INTRODUCTION

Dans cette étude, inspirée par notre maître A. Netter, nous aurons en vue les hyperandrogénies de la femme, essentiellement celles qui s'accompagnent d'une élimination élevée de 17 cétostéroïdes urinaires.

Il est, en effet, plusieurs possibilités d'hyperandrogénie ; théoriquement, on peut considérer 2 ordres de faits ; basés sur les dosages hormonaux.

1° = Les hyperandrogénies absolues, c'est à dire s'accompagnant d'une augmentation de l'élimination des métabolites androgènes.

2° = Les hyperandrogénies relatives qui peuvent être en rapport

=soit avec une élévation relative d'un ou de plusieurs des métabolites androgènes, sans retentissement sur l'élimination globale en valeur absolue

=soit par perturbation de l'équilibre androgènes oestrogènes au profit des androgènes sans élévation de ceux-ci : il s'agit, alors, plus exactement d'insuffisance oestrogénique.

Mais, dans la réalité, le problème est bien plus complexe, car :

1° = D'une part les perturbations hormonales ne sont pas tout, et il faut tenir compte de certains facteurs, en particulier facteur individuel et trouble de la réceptivité, dans l'évaluation d'une hyperandrogénie clinique.

2° = D'autre part, même lorsqu'il existe un trouble hormonal, il est difficile de dresser le bilan de ce trouble. On peut, en effet, s'adresser soit au sang soit aux urines pour effectuer les dosages, mais

- les dosages dans le sang ne sont pas du domaine de la pratique quotidienne, et par ailleurs on est toujours en droit de se demander si le dosage n'englobe pas des artefacts
- Les dosages dans les urines sont encore plus sujets à caution, car il peut s'agir

aussi bien du trop plein de la sécrétion hormonale non utilisé par l'organisme, que de métabolites intermédiaires dont l'activité androgénique n'est en rien parallèle à celle des androgènes secrétés par les glandes.

Malheureusement, c'est, actuellement, essentiellement aux dosages urinaires qu'on a recours pour étudier l'androgénie ; ceci explique que nous nous limiterons aux hyperandrogénies absolues et à certaines formes entrant dans le 1er groupe des hyperandrogénies relatives, telles que nous les avons définies.

Nous ne nous cachons pas ce qu'il y a de fragile dans cette conception.

Cette étude sera divisée en 2 parties :

1° = Physiologie et explorations des hyperandrogénies chez la femme

2° = Pathologie des hyperandrogénies chez la femme.

1ère PARTIE

PHYSIOLOGIE

et

EXPLORATIONS

Nous suivrons dans cette première partie le plan suivant

1° = Définition et origine des androgènes chez la femme

2° = Régulation de la sécrétion androgénique

3° = Moyens d'étude de l'hyperandrogénie

a= les dosages urinaires

- biologique

- chimique ou dosage des 17 cétostéroïdes (17 cs)

- définition et métabolisme des 17 cs

- les différents dosages des 17 cs

b= les épreuves dynamiques d'exploration

c= les autres moyens

= CHAPITRE I =

DEFINITION et ORIGINE des Androgènes chez la Femme

Un corps est dit présenter une action androgène lorsqu'il peut :

- restaurer l'atrophie génitale du mâle castré
- ou stimuler directement sa croissance
- agir sur les caractères sexuels masculins

Chez la femme certains éléments sont, physiologiquement, sous la dépendance de la sécrétion androgénique. Ce sont :

- les grandes lèvres
- le clitoris
- la pilosité sexuelle
- la séborrhée

Cette sécrétion androgénique de la femme se fait essentiellement par les surrénales, mais également par les ovaires et accessoirement par le placenta. Nous allons préciser ces différents points.

A. = ANDROGENES SURRENALIENS

1° = La réalité d'une sécrétion androgénique par les surrénales est actuellement évidente ; aussi évoluerons-nous rapidement ce chapitre. Nous rappellerons quelques arguments :

- = la castration chez l'homme s'accompagne bien d'une diminution de l'élimination urinaire des 17 cs, mais le taux des androgènes est loin d'être effondré.
- = l'injection d'un extrait hypophysaire riche en activité corticotrophique chez le rat castré (Davidson et Moon) entraîne le développement des vésicules séminales et de la prostate, preuve de l'existence d'androgènes surrénaux.

= la surrenalectomie bilatérale ou la maladie d'Addison entraîne un effondrement des 17 cs, encore plus marqué chez la femme que chez l'homme.

2° = Des 29 hormones isolées jusqu'à présent du cortex surrénal par Extraction, certaines ont une activité androgénique manifeste. Ce sont les 3 hormones à 19 atomes de carbone :

- Δ^4 androstène 3-11-17 trione ou adrenostérone
- Δ^4 androstène 3-17 dione ou androstènedione
- androstane diol 3 β 11 β 17 one

et une des nombreuses hormones à 21 atomes de carbone.

- 117 α hydroxyprogestérone

Les 3 hormones à 19 atomes de carbone ont été retrouvées dans le liquide de perfusion des surrénales (Bloch - Dorfman - Pincus) (18) prouvant ainsi que ces hormones sont bien secrétées par les surrénales et ne sont pas des artefacts survenus au cours des procédés d'extraction.

3° = Plus problématique est le lieu de sécrétion de ces androgènes au sein des surrénales. On sait, en effet, qu'il existe 3 zones histologiquement différentes, qui sont de dehors en dedans : la glomérulée, la fasciculée et la réticulée.

a= De nombreux auteurs pensent que cette division histologique correspond à une spécificité physiologique ; les androgènes seraient, pour eux, secrétés par la réticulée (les corticoïdes par la fasciculée, les hormones minérales par la glomérulée). Cette hypothèse se fonde essentiellement sur l'anatomo-physiologie comparée ; certains mammifères, souris notamment, présentent, en effet, une zone spéciale de la surrénale (Zone X ou cortex foetal) qui semble en rapport avec le sexe : elle regresse chez la femelle, mais l'injection de testostérone prévient cette régression. Cette zone X est assimilée chez l'homme à la zone réticulée, qui occupe sa place. Blackman, à l'appui de cette thèse, a rap-

porté 9 cas de virilisme avec hypertrophie de la zone réticulée et pigments plus abondants que normalement.

- b= La théorie uniciste est défendue par Gottschau et Mulon qui pensent que la glomérulée correspond à une zone germinative et la réticulée à une zone consomptive. Da Costa (38) fait remarquer que les mitoses ne paraissent cependant pas plus fréquentes dans les cellules de la glomérulée et pense que les différentes zones doivent correspondre à des stades différents de développement et de fonctionnement.
- c= Remarquons que, pour certains, les androgènes dériveraient des corticoïdes.

B. = ANDROGENES OVARIENS

La possibilité d'une source ovarienne d'androgènes n'a trouvé une large audience que depuis quelques années. En effet, classiquement, les androgènes sont :

- = chez l'homme d'origine mixte : surrénales-testicules
- = chez la femme uniquement surrénale

En fait, l'ignorance, dans laquelle on s'est trouvé longtemps en ce qui concerne les androgènes ovariens, tient essentiellement à la petite quantité produite physiologiquement par les ovaires et difficile à mettre en évidence. L'existence d'une potentialité mixte des gonades pouvait laisser prévoir une telle hypothèse.

Nous allons passer, en revue, les différents arguments de l'Existence d'androgènes ovariens.

1° = Une activité androgénique manifeste se rencontre dans certaines espèces :

- a= La rate possède une espèce de prostate ventrale très sensible aux androgènes. Elle présente des signes de stimulation androgénique vers le 26e jour ; ces signes sont atténués par l'ovariectomie mais non par la surrénalectomie. Signalons que Moore (126) a décrit un test très

sensible de l'activité androgénique : apparition de zones claires supra nucléaires dans de hautes cellules cylindriques d'acinis sécréteurs.

b= Chez le hyène Parkes (134 a-c) a soulevé l'hypothèse d'une activité androgénique ovarienne pour expliquer l'existence, chez la femelle d'un clitoris péniforme.

c= Chez *Talpa Europea* (Parkes) (d°) l'hypertrophie des éléments médullaires de l'ovaire, coïncide avec l'apparence de masculinité caractérisant la période d'anoestrus : clitoris saillant, vagin fermé.

2° = Les expériences de greffe sont également en faveur de la sécrétion d'androgènes ovariens :

a= Expérience de Lipschütz (1932) (112) la greffe ovarienne maintient le développement des organes accessoires du mâle, malgré la castration. Histologiquement, cette greffe est essentiellement constituée de cellules lutéinisées épithélioïdes pseudo-adénomateuses. Mais comme le fait remarquer K.E. Paschkis (135) les surrénales paraissent hypertrophiées.

b= Expérience de Hill (84) même type d'expérience; la greffe de l'ovaire était placée dans l'oreille pour éviter l'action néfaste de la chaleur abdominale. Il faut souligner l'importance de la durée de la transplantation : plus de 55 jours chez la souris. La greffe ovarienne subit une évolution lutéomateuse du tissu théco-interstitiel.

c= Expérience de Katschi (1950) (95) greffe d'ovaire dans le récepteur mâle ; cette greffe agit en fonction de la distance sur le mâle castré et surrenalectomisé. Donc la greffe sécrète bien des androgènes.

d= Expérience de Kitty Ponse (1951-1954) (142 a-b) greffe d'ébauches prostatiques de raton dans une bourse périovarienne. La stimulation par les gonadostimulines entraîne la reprise du greffon même en l'absence d'hypophyse et des surrénales. Ainsi il existerait une sécrétion permanente mais faible d'androgènes ovariens. Avant de clore ce chapitre, 2 remarques s'im-

posent :

- a= fréquence d'une féminisation associée paradoxale
- b= pour Deansly (39), il existerait une luteinisation importante de la thèque interne des follicules de toutes les greffes ovariennes avec activité androgène : "l'hypertrophie thécale crinogène signale les cas virilisants"

3° = Les modifications expérimentales de l'ovaire aboutissent aux mêmes résultats

- a= Chez le cobaye femelle, l'injection d'uzine gravide (Papanicolaou) (133) entraîne une hypertrophie du clitoris et une saillie de ses stylets, normalement rudimentaires, seulement si les ovaires sont présents. Remarquons que l'injection d'extrait alcalin anté-hypophysaire entraîne une masculinisation même en l'absence d'ovaires (Guyénot) (79). L'irradiation des ovaires aboutit aux mêmes résultats et histologiquement on trouve des follicules atrophiques et du tissu luteinique important.
- b= Chez la rate les gonadotrophines chorioniques entraîne des effets androgènes, étudiés sur la prostate ventrale (Green et Burrill), (74a) seulement si les ovaires sont intacts et que les injections aient été commencé avant le 28e jour.
- c= Kitty Ponse (142-b) souligne que la gonadotrophine chorionique n'a aucune action sur le castrat ; elle semble donc n'agir que sur les ovaires et non les surrénales. Nous y reviendrons. Elle note également que parallèlement à la masculinisation survient une "paradoxe hyperféminisation"

En conclusion : Il semble bien que dans certaines espèces l'ovaire secrète des androgènes et que cette sécrétion est stimulée par la gonadotrophine chorionique.

Chez la femme, l'existence d'androgènes ovariens est basée sur d'autres arguments, puisque la plupart des expériences précitées ne peuvent être utilisées

- 1° = On sait qu'il existe des tumeurs masculinisantes de l'ovaire. Nous ne nous y arrêtons pas ici, leur réservant un chapitre. Signalons, seulement, que certains auteurs se sont demandés s'il ne s'agissait pas dans ces cas d'une exagération considérable de la sécrétion d'un androgène existant déjà à l'état potentiel.
- 2° = Pour Kitty Ponse (142), l'élimination des 17 cs urinaire diminue de façon significative après castration à l'âge adulte, mais diminue peu quand celle-ci est faite après la ménopause. Dingemanse (46) par contre, a montré que les 17 cs étaient peu influencés par l'ovariectomie, mais que la chromatographie était perturbée : baisse des fractions IV et V, considérées, par conséquent, comme d'origine gonadique. L'absence de modification des 17 cs après castration ne permet, d'ailleurs, pas d'éliminer une source ovarienne d'androgènes ; elle peut, en effet, être due à une hyperplasie surrénale compensatrice.
- 3° = Remarquons que pour Callow et col. (28), si chez la femme castrée le taux des 17 cs n'est pas modifié, par contre l'excrétion urinaire des androgènes diminue de moitié.

SOURCE DES ANDROGENES OVARIENS

Le lieu de sécrétion de ces androgènes est assez controversé :

Sternberg (171) et col. pensent que ce sont les cellules du hile de l'ovaire, qui, rappelons-le, sont pratiquement indifférenciables des cellules de Leydig du testicule ; elles peuvent, même, renfermer des cristalloïdes de Reinke. Ils se basent sur l'étude histologique des ovaires de 6 femmes ayant reçu quotidiennement 10000 unités de gonadotrophine chorionique pendant 10 à 15 jours : existence d'abondantes formations acidophiles et de vacuoles lipidiques, caractéristiques des cellules de Leydig en activité.

Deansly (39), nous l'avons vu, pense qu'il existe un rapport étroit entre l'activité androgénique de l'ovaire et l'augmentation de taille et de nombre des cellules de la thèque interne des follicules. Le tissu de la granulosa, le corps jaune normal ou atrophique n'auraient aucune activité androgène.

Enfin Kitty Ponse, (142) interprétant ses expériences à la gonadotrophine chorionique, insiste sur le rôle du tissu thécal comme source d'androgènes et d'oestrogènes : "l'ovaire, dépourvu de toute autre formation que le tissu thécal ou theco-interstitiel cri-nogène et hyperplasie, l'ovaire transformé en une culture pure de ce tissu, est à lui seul capable de masculiniser complètement les femelles".

NATURE DES ANDROGENES OVARIENS

La nature même de ces androgènes est aussi discutée; on peut, en effet, se demander si la virilisation obtenue est réellement due à une sécrétion d'androgènes ou si elle est due à une sécrétion viciée d'autres hormones sexuelles.

Pour de nombreux auteurs, il s'agit bien d'androgènes :

Hill et Strong (84) pensent que les androgènes masculins et féminins sont chimiquement différents, mais physiologiquement comparables. Kepaschkis (135) pense, aussi, qu'il ne s'agit pas de testostérone ; celui-ci est métabolisé en 17 cs, alors que ces derniers sont peu élevés dans le virilisme ovarien.

Par contre Dingemanse et Huis In't Veld (860) soutiennent qu'il s'agit bien de testostérone comme en ferait foi l'étude métabolique sur laquelle nous reviendrons. Il y aurait donc analogie complète entre les androgènes testiculaires et ovariens.

En fait, on discute actuellement sur la réalité de la sécrétion de testostérone par le testicule : Migeon (122) n'a pu en mettre en évidence dans le sang. Pincus (139) admet que la testostérone n'est sans doute pas le seul androgène secrété par les testicules. C'est probablement la Δ 4 androstène-dione qui est l'androgène testiculaire : métabolite intermédiaire de la testostérone qui se formerait au sein même du testicule. Peut-être en est-il de même pour l'androgène ovarien.

D'autres auteurs, moins nombreux, contestent qu'il s'agisse d'hormones mâles : en particulier pour A.V. Nalbandou (129). l'hormone en cause serait la progestérone ; il se fonde sur l'étude des kystes de l'ovaire de la truie riches en substances androgènes,

et dont les parois sont fortement lutéinisées ; l'utérus est, de plus, en prolifération progestative. E B Astwood (6) pense que cela est possible. Deansly le conteste car la progestérone ne peut être en excès, la sécrétion d'androgènes étant compatible avec l'oestrus.

C. = AUTRES ANDROGENES

Existe-t-il d'autres lieux de sécrétion d'androgènes chez la femme ? 2 glandes ont retenu l'attention de différents auteurs :

- 1° = l'hypophyse : la conclusion générale semble que l'hypophyse ne peut sécréter directement des androgènes ; conception discutée par quelques isolés.
- 2° = le placenta : l'activité androgénique du placenta a donné lieu à de nombreux travaux. Les avis sont partagés : cette activité existerait pour Siebke (1931) (165), Cunningham et Kuhn (1941) (37), c'est ce qui ressort également des publications de Kitty Ponse. Par contre, Dorfman (1948) (48a) nie cette activité ; de même R. Canivenc et G. Mayer (29) pour qui "la méthode des greffes n'a pas permis de déceler dans le placenta de rat une substance à activité androgène". Mais, comme le pensent ces différents auteurs, on ne peut transposer ces résultats chez la femme avec certitude. Remarquons que récemment, H. Riess (1952) (150) dit avoir toujours retrouvé des androgènes dans le placenta, en fin de grossesse, indépendamment du sexe de l'enfant.

= CHAPITRE II =

REGULATION de la SECRÉTION ANDROGENIQUE

Il semble universellement admis actuellement que la sécrétion androgénique, quelque soit son point de départ (surrénales ou gonades), est sous la dépendance de l'hypophyse ou du système hypothalamo-hypophysaire.

En effet, rappelons simplement que :

- = l'hypophysectomie entraîne une atrophie des surrénales et des gonades se traduisant par une baisse de l'activité androgénique biologique et une chute des 17 cs urinaires. On peut en rapprocher ce qui se passe dans le syndrome de Sheehan du post-partum.
- = l'injection d'extrait hypophysaire total prévient cette atrophie. Là où l'accord n'est pas unanime, c'est lorsqu'il s'agit de savoir quelle est la stimuline responsable. Ce problème revêt une importance pratique considérable, car sa solution est à la base des explorations dynamiques des hyperandrogénies.

Nous allons essayer de faire une courte revue de ce problème, en envisageant successivement les 2 lieux principaux de sécrétion d'androgènes.

1° = LA SURRENALE

- a= L'Acth stimulerait la sécrétion androgénique, comme elle stimule la sécrétion des corticostéroïdes. Le Test de Thorn montre bien que l'élimination des 17 cs s'élève de manière significative.

Les tenants de cette théorie sont, cependant, partagés sur certains points :

- α L'Acth est-elle une hormone unique ou multiple ?

- Sayers (157), notamment, pense qu'il existe

une seule stimuline laquelle serait capable de rendre à la surrénale d'un rat hypophysectomisé son aspect normal.

- Talbot, par contre, croit en la dualité de la corticostimuline : l'une ferait secréter les corticoïdes, l'autre se manifesterait à la puberté et ferait secréter les androgènes.

β = Comment agit l'Acth pour déclencher cette sécrétion ?

- pour la plupart, directement
- pour Sayers indirectement par action sur les corticoïdes qui se transformeraient en 17 cs par dégradation. Ce point de vue cependant, cadre mal avec d'une part l'absence d'élévation constante des 17 cs au cours de la maladie de Cushing, d'autre part les résultats du test de Thorn à l'Acth : l'élévation des 17 cs est bien plus élevée que les possibilités de conversion des corticoïdes (environ 10 %)

b= La L.H. (luteinizing hormone), pour d'autres auteurs, singulièrement Albright, Stimulerait les androgènes surrénaux, comme elle stimule les androgènes testiculaires. Cet auteur, ainsi que d'autres (Reifenstein, Botella Llusia (216), Plate (1416)), obtient par des injections de gonadotrophines chorioniques (2500 à 60000 unités) une élévation significative des 17 cs chez les sujets castrés, les eunuchoïdes et les femmes normales : même grandeur chez la femme castrée ou non. Lisboa (113), dans un travail récent, semble confirmer ces résultats. Cependant ces faits sont contestés par Maddock et Nelson par Segaloff (163). Nous reviendrons sur ce point.

2° = LES OVAIRES

- a= L'Acth ne semble intervenir nullement sur la sécrétion androgénique de l'ovaire. Telle est l'opinion de tous les auteurs.
- b= Le rôle de LH est plus discutable :
 - Pour Kitty Ponse (142) la fonction androgène de l'ovaire est fortement stimulée sous

l'action du facteur gonadotrope LH des hormones chorioniques.

Notre maître A. Netter (131h-i-j) et ses collaborateurs (117) arrivent aux mêmes conclusions. Nous rapporterons les résultats de leurs travaux : étude comparative chez des femmes normales et des femmes castrées de l'injection de gonadotrophine chorionique (30000 unités en 6 injections de 5000 unités tous les 2 jours par voie sous-cutanée)

α = Le pourcentage moyen d'augmentation des 17 cs était :

- Chez les femmes avec ovaires de 53,5 %
- Chez les femmes castrées de 8,1 %

Il existe donc une différence significative.

Remarquons que ces résultats contrastent avec ceux signalés précédemment.

β = Il existe également une différence dans le pourcentage relatif des fractions du chromatogramme :

- femmes avec ovaires : élévation surtout de IV et V
- femmes castrées : quand les 17 cs s'élèvent (toujours modérément d'ailleurs), le taux relatif des fractions IV et V diminue

Il semble donc que la sécrétion androgène de l'ovaire soit sous la dépendance de la gonadotrophine chorionique, laquelle n'agit, comme la précise A. Netter, qu'en phase lutéale.

Mais, tout récemment, Kitty Ponse et M.F. Jayle (90f) donne une autre interprétation de l'élévation des 17 cs : la brusque sécrétion en excès de folliculine par l'ovaire entraînerait la production par l'antéhypophyse du facteur androgène de l'Acth qui, serait, en fait, responsable de la stimulation androgène du cortex surrénal. Ainsi l'élévation des 17 cs ne serait due à une réaction surrénalienne et ceci est en contradiction avec le fait qu'a vérifié A. Netter (131 d) à savoir la baisse des 17 cs par l'administration d'oestrogènes.

CONCLUSION .

Une grande confusion domine le problème de la régulation de la sécrétion androgénique. Un point paraît

cependant certain, du moins en l'état actuel de nos connaissances : l'ACTH n'agit pas sur les androgènes ovariens. Ce point est très important, car il permet une interprétation correcte des épreuves dynamiques, comme nous le verrons.

Il faut également souligner le rôle du diencéphale dans la production d'androgènes : des extraits diencephaliques qui agiraient sur la sécrétion antéhypophysaire, auraient été récemment isolés ; ils démontrent ainsi les relations étroites entre diencéphale et hypophyse.

= CHAPITRE III =

DOSAGE DES ANDROGENES URINAIRES

A. = Dosage Biologique

Les méthodes de dosage biologique des androgènes ne sont pas rentrées dans la pratique courante. Elles sont, cependant, d'un gros intérêt, car mieux que les 17 cétostéroïdes que nous envisagerons, elles donnent le reflet de l'activité androgénique globale. Soulignons, cependant, que activité androgénique et virilisante ne sont pas toujours parallèles : intérêt du dosage de DHIA.

Les méthodes sont nombreuses et plus ou moins grossières ; la plus fréquemment utilisée est celle du test de croissance de la crête du chapon.

On injecte chaque jour 7 chapons avec 1 cm³ d'extract urinaire en suspension huileuse, et ce pendant 5 jours. On mesure la hauteur et la longueur de la crête le 1er et le 6ème jour et l'on calcule la croissance moyenne globale obtenue. Cette moyenne est comparée à celle obtenue avec 100 % d'androstérone (l'unité internationale correspond à l'activité androgénique de cette dose d'androstérone).

L'excrétion urinaire quotidienne moyenne d'androgènes serait de 42 à 56 UI chez la femme, soit les 2/3 de l'homme : 63-68 UI (Gallagher) (61). Pour Dingemanse et col. (46b) l'activité androgénique serait à peu près la même dans les 2 sexes : 40 à 50 UI par litre.

Mais il existe de grosses variations d'un jour à l'autre, d'où la nécessité de répéter les dosages

Soulignons la dissociation fréquente entre dosage biologique et dosage chimique (17 cétostéroïdes) et aussi entre ces dosages et le tableau clinique.

B. = Dosage Chimique

I. = Les 17 Cétostéroïdes

Pour une meilleure compréhension de notre étude, il est nécessaire de définir ce que l'on entend par 17 cétostéroïdes et surtout de préciser ce qu'ils représentent.

Sous le terme de 17 cétostéroïdes (17 cs) (Callow) (28), on englobe l'ensemble des stéroïdes présentant une fonction cétone sur le carbone 17 de leur noyau stérane. Ce noyau dérive lui même du cyclopentanoperhydrophénantrène par adjonction d'une fonction méthyle CH^3 en C13.

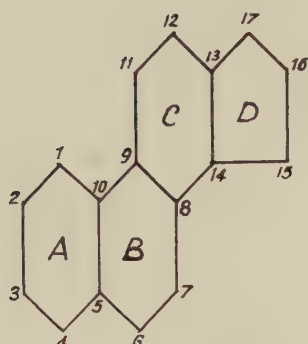
En réalité quand on parle de 17 cs, on sous entend les 17 cs neutres, c'est à dire à l'exclusion de la fraction phénolique qui commande la fonction oestrogenique et qui est éliminée lors du dosage. En général ces 17 cs neutres ont un 2e groupement CH^3 en C10.

Ces stéroïdes reconnaissent une origine qui est loin d'être univoque ; celle ci est, cependant, indispensable à connaître pour une interprétation correcte des résultats obtenus. Pour cela il faut connaître les précurseurs de ces différents stéroïdes et les rattacher à leur source.

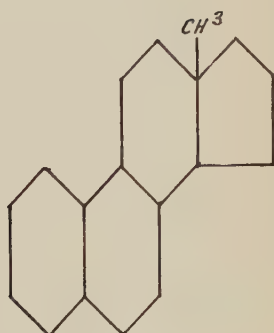
Plutôt que d'étudier la biogénèse et le métabolisme intermédiaire de tous les stéroïdes androgènes, nous allons essayer d'envisager le problème à l'envers, c'est à dire de remonter aux sources à partir des différents stéroïdes éliminés dans les urines sous forme de 17 cs.

Dans les urines on rencontre essentiellement, dans les conditions physiologiques, de la déhydroisoandrosterone (DHIA), de l'androstérone, de l'étiocholanolone, des dérivés à 11 oxy.

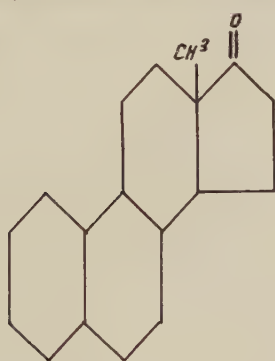
LES 17 CETOSTEROÏDES



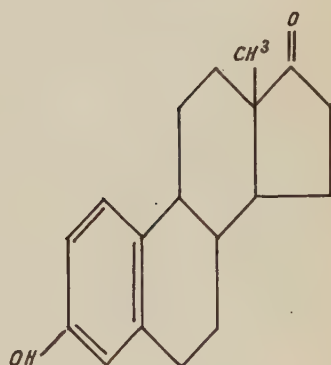
Noyau Cyclo-pentano-perhydro-phenanthrène



Sterane



17 Cétostéroïdes



Phénolstéroïde



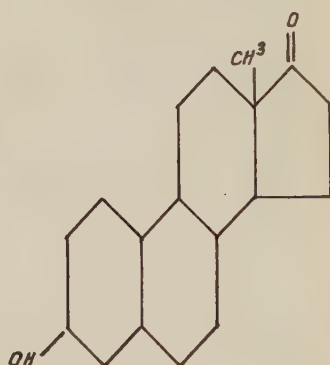
alpha OH



bêta OH

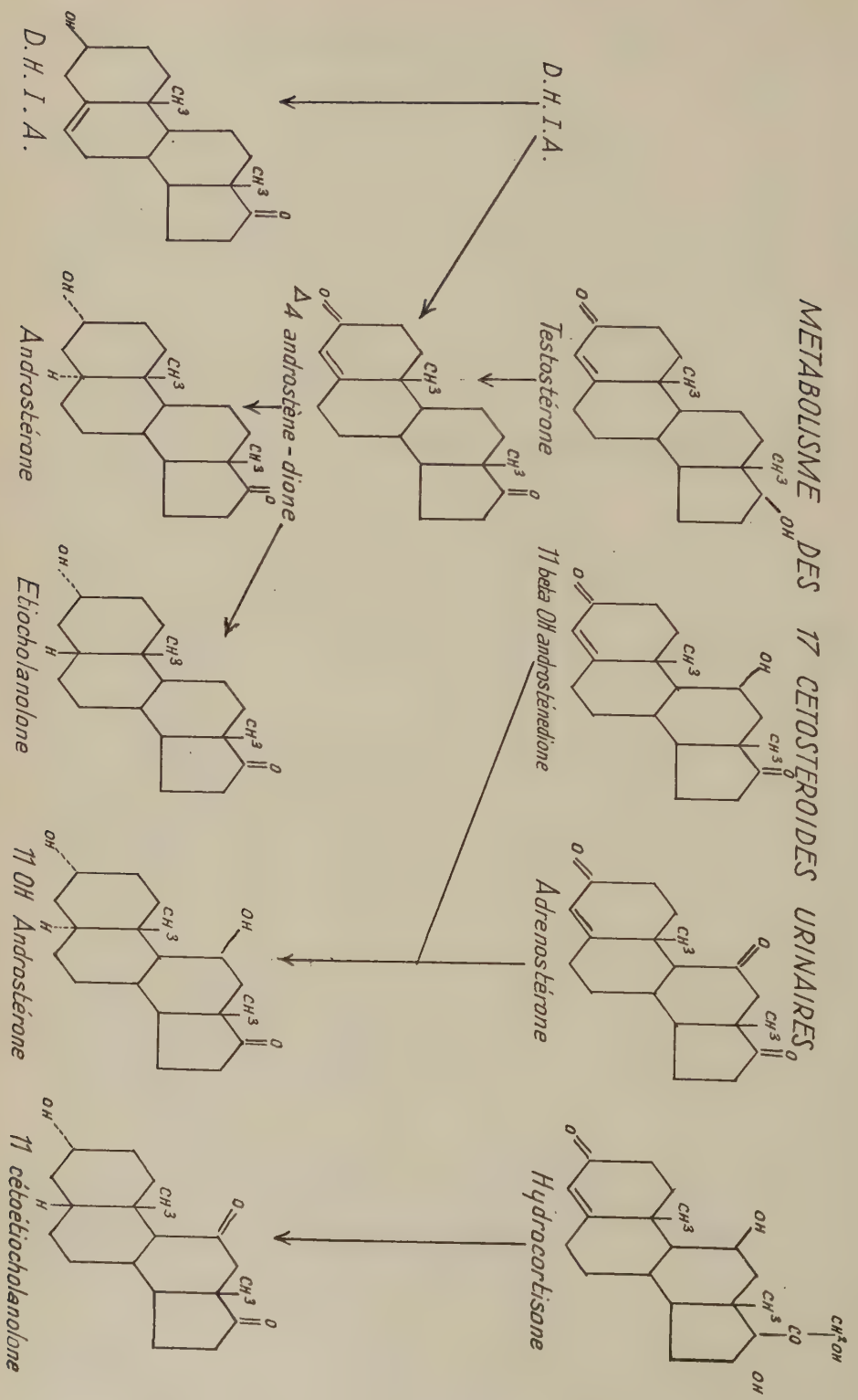


delta 4



17 CS alcoolique

METABOLISME DES 17 CÉSTÉROÏDES URINAIRES



1° = La DHIA représente une fraction importante de la DHIA secrétée par la surrénale, fraction qui s'élimine dans les urines sans avoir été catabolisée.

2° = L'androstérone et l'étiocholanolone sont 2 isomères dérivant du catabolisme du Δ^4 androstène di-one (hydrogénisation en 3 et 5). Or ce dernier dérive non seulement de la DHIA d'origine cortico-surrénale (par perte de 2h du carbone 3 au niveau du foie), mais aussi de la testostérone (qui, comme nous l'avons vu serait d'origine ovarienne pour Dingemanse et Huis in't Veld) par perte au niveau du foie de 2 hydrogènes du carbone 17.

3° = Les 11 oxy. 17 céto-stéroïdes = Le 11 OH androstérone dérive de l'adrenostérone et du 11 β OH androsténedione d'origine cortico-surrénale! Le 11 céto étiocholanolone est la forme d'élimination urinaire des métabolites de la cortisone et de l'hydrocortisone à fonction cétone sur le carbone 17.

Quelles conclusions peut-on, en définitive, tirer de ce bref rappel du métabolisme intermédiaire des 17 cs :

1° = Les 17 cs ne représentent pas uniquement des androgènes (dérivés de la DHIA et de la testostérone), mais aussi des corticoïdes (dérivés notamment de l'hydrocortisone). Ceci montre bien qu'il est tout à fait injustifié de vouloir considérer l'élimination urinaire des 17 cs comme l'expression même de l'androgénie. Cependant, physiologiquement, on peut dire qu'il existe un parallélisme assez étroit entre l'élévation des 17 cs et l'hyperandrogénie ; ceci explique que l'on puisse accorder au dosage des 17 cs urinaires une valeur, chez les sujets normaux. Malheureusement, les cas qui nous intéressent sont du domaine de la pathologie et là il semble loin d'être démontré qu'un tel parallélisme existe toujours ; bien, au contraire il apparaît au contraire qu'on ne puisse d'un dosage de 17 cs inférer de la réalité et de l'importance de l'androgénie. C'est toutefois, actuellement, à partir de ce dosage qu'on discute de l'hyperandrogénie.

2° = Les androgènes 17 cs ne sont pas toujours biologiquement actifs (ex: l'étiocholanolone) ; mais souvent ils correspondent à des métabolites d'androgènes actifs et en reflètent plus ou moins fidèlement la sécrétion. Remarquons, à ce propos, que la testostérone n'est pas un 17 cs, comme certainement d'autres androgènes.

3° = L'origine des 17 cs : il semble d'après ce que nous venons de dire que tous les 17 cs urinaires peuvent être des métabolites de corps formés dans la surrénale. Mais certains semblent l'être exclusivement : DHIA et métabolites des glucocorticoïdes (l'origine gonadique de DHIA ne peut être formellement exclue - Huisin't Veld) (86b). Par contre l'androstérone et l'étiolcholanolone sont des métabolites de stéroïdes formés aussi bien dans les surrénales que les gonades : ceci a une importance majeure pour la discussion du Chromatogramme, comme nous le verrons.

4° = Le problème se complique encore du fait de la possibilité de conversion des différents stéroïdes entre eux.

2° = LES DOSAGES

D'après ce que nous avons exposé ci dessus, les 17 cs neutres représentent des métabolites urinaires de corticoïdes et d'androgènes ; ces derniers peuvent avoir une double origine, surrénale et gonadique. On a cherché à faire la part de ce qui revenait à chacun de ces éléments dans le chiffre brut, peu explicite, formé par le dosage des 17 cs. Nous allons envisager les différentes méthodes proposées, sans nous arrêter sur les techniques, et essayer d'interpréter leurs résultats.

1° = Dosage des 17 cs neutres :

Les 17 cs étant éliminés dans les urines sous forme conjuguée, soit avec l'acide glycuronique, soit avec l'acide sulfurique, il est indispensables, pour le dosage, d'avoir recours à 3 temps : hydrolyse, extraction (séparément ou simultanément au CCL_4 ou au benzène, en présence d'HCL à la température d'ébullition), et réaction colorée. Il faut d'abord éliminer la fraction phénolique par une solution aqueuse de soude ; cependant, la persistance de chromogènes entraîne l'utilisation par certains d'une formule de correction.

La réaction colorée, la plus utilisée, est la réaction de Zimmermann (1935) (187) : les corps possédant un groupement méthylène cétone (tel est le cas des 17 cs) donnent avec le métadinitrobenzène en milieu alcalin une coloration rouge violet ; quand la fonction cétone est en 17 l'absorption est maximum dans le vert. Une modification a été apportée par Cahen et Salter (1944) (27) pour éliminer les impuretés : elle consiste

en l'extraction de la coloration par du chloroforme.

Résultats :

Chez la femme adulte, le taux normal d'élimination urinaire des 17 cs neutres, dosé par la méthode précédente, est de 8 à 12 mgr, exprimé en déhydro-iso androstérone. Mais ceci n'est qu'une moyenne ; les chiffres normaux varient selon les techniques et même selon le laboratoire.

Il existe également de grosses variations physiologiques, en rapport avec :

- le rythme diurnal : clocher maximum après le réveil, clochers les plus faibles pendant la nuit chez la femme normale.

- la diurèse : l'élimination des 17 cs est influencée par les grosses polyuries (Guy Laroche Corteel et Delor) (105).

- la diète : la maladie concentrationnaire s'accompagnait d'un affondrement des 17 cs ; un régime de restriction pondérale, pour obésité par exemple, diminue le taux des 17 cs (Gilbert - Dreyfus et M. Zara (68k) ; Miller, Mickelsen et Keys).

- l'âge, facteur important :

- jusqu'à 4 ans : pratiquement pas de 17 cs urinaires

- de 4 à 7 ans : 1,3 mgr /jour

- de 7 à 12 ans : 4 mgr /jour

- de 12 à 15 ans: moyenne 10,2 mgr /jour

- les règles : pas de variations des 17 cs (Koch) (99)

- élévation prémenstruelle (Drips) (50)

- élévation post menstruelle (Callow) (28)

- chiffres les plus bas pendant les règles (Hamblen) (80)

En fait, pas de grosses variations.

Toutes ces variations impliquent la nécessité de n'interpréter des taux de 17 cs nettement éloignés de la moyenne, ou associés à des manifestations cliniques. Il faut tenir compte, également, de perturbations pathologiques non hormonales. foie, notamment, qui est un lieu de conjugaison rein.

Jayle (90a) insiste sur l'intérêt de l'étude du rapport 17 cs par 24h sur créatinine. Ce rapport

constituerait une véritable constante biologique individuelle : il serait aux environs de 6. Ce rapport serait anormal s'il est inférieur, à 5, ou s'il est supérieur à 9.

Signalons une autre réaction colorée : la Réaction de Pincus (1943) (139) ; coloration bleue foncée obtenue avec le trichlorure d'antimoine à chaud dilué dans l'acide acétique. Cette réaction ne dose que l'androstézone, ses isomères et l'androstène 17 one ; c'est à dire seulement les 30H cétostéroïdes, donc pas la dehydroiso androstérone.

2° = Réactif T de Girard et Sandulesco (Beraud et Vinet 1941 - Pincus et Pearlman 1941)

Ce réactif permet d'accroître la spécificité du dosage, et permet la séparation des stéroïdes non cétoniques alcooliques neutres des stéroïdes cétoniques.

3° = Réaction à la digitonine (Baumann et Metzger - Talbot) (174)

La digitonine ne donne pas de précipité avec les stéroïdes ayant une fonction OH en position trans sur C3 (17 cs α alcooliques) ; mais en donne lorsque l'oxydhile est en cis (17 cs β alcooliques).

Elle réalise, donc, un moyen pour séparer la fraction β de la fraction α des 17 cs, ce qui présente un intérêt certain puisque la dernière est d'origine uniquement surrénalienne correspond à la déhydroisoandrosterone). Rappelons que dans la fraction α existent l'androstérone, l'étiocholanolone, le 11 hydroxyandrostérone

La fraction β représente normalement 10 à 20 % des 17 cétostéroïdes ; son taux est, en moyenne, de 1 mgr 26 (Salter - Cahen - Sappington) (155).

Cette réaction à la digitonine, pour intéressante qu'elle soit, ne fait cependant pas la part de ce qui revient aux corticoïdes dans l'élimination urinaire des 17 cs.

4° = Signalons la Réaction de Patterson qui permet un dosage colorimétrique de la déhydroisoandrosterone coloration bleue violet en présence d'acide sulfurique. Comme le fait remarquer Guinet (78b) cette réaction est positive quand la DHIA est en prédominance

5° = Chromatographie

Un progrès considérable a été réalisé en 1946 par Dingemanse, Huis in't Veld et Hartogh de Laat (46b) qui ont appliqué la méthode chromatographique à l'étude des 17 cétostéroïdes.

C'est une chromatographie sur colonne d'alumine avec plusieurs absorptions et éluations successives permettant d'obtenir en faisant varier le pH 48 éluats. Ces derniers sont dosés colorimétriquement après réaction de Zimmerman.

On porte alors, sur un graphique, les fractions en abscisse et les densités optiques en ordonnée. On obtient ainsi une courbe à 7 ou 8 clochers que l'on numérote de I à VIII. Chaque sommet correspond à une substance ou un groupe de substances déterminées.

R. Devès (45) d'une part, Henry et Thévenet (83) d'autre part ont chacun de leur côté amélioré la technique de dosage. Ces derniers utilisent une hydrolyse enzymatique (suc Helix Pomatia -L-) permettant une "libération quantitative des stéroïdes urinaires avec le minimum d'altération".

Voici à quoi correspondent les différents clochers et leur pourcentage :

I = artefacts (hydrolyse)	3-30, % (par HCL), 0-5 % (enzyme)
II = i-androstène 6 ol 17 one	0-21
III = déhydroisoandrosterone	3-30
IV = androsterone	32-60
V = étiocholanolone	
VI = 11 β hydroxyandrosterone)	3-23
VII = 11 β ceto étiocholanolone)	
VIII = artefacts non identifiés	2-20

Remarquons que :

- le clocher II est souvent absent chez la femme dans les conditions physiologiques. Il résulte de l'hydrolyse spontanée de III, parfois dans des conditions physiologiques, hydrolyse qui commence dans la vessie (Henry).
- le clocher III ou DHIA correspond à la fraction β stéroïde.

- le rapport des clochers IV et V est en moyenne égal à 1 chez la femme (R. Devis) ; ces clochers sont dits gonadiques.
- les clochers VI et VII représentent les glucocorticoïdes.
- Le clocher VIII serait des artefacts d'origine cortico surrénale.

Cette chromatographie, permet, théoriquement par l'étude du métabolisme des androgènes, de distinguer dans l'élimination urinaire des 17 cs la fraction corticoïde (VI + VII) : dérivant du métabolisme de l'hydrocortisone, de la fraction androgénique sans préjuger de son origine (II+III+IV+V).

De nombreux auteurs ont voulu de l'étude chromatographique tirer des déductions sur le lieu de sécrétion des différents clochers androgéniques : pour eux lorsque l'élévation des 17 cs porte singulièrement sur la fraction III, elle est due à la surrénale ; lorsqu'elle prédomine sur les clochers IV et V, les gonades seraient en cause, c'est à dire l'ovaire. Nous avons vu que le clocher III correspondait à la DHIA et que celle-ci est d'origine spécifiquement surrénale, donc son élévation semblerait bien traduire une atteinte surrénalienne. Mais nous avons vu aussi que l'androstérone et l'étiocolanolone, c'est à dire les clochers IV et V, étaient des métabolites urinaires non seulement de la testostérone (gonade), mais aussi de la DHIA (surrénale).

Peut-on considérer, comme le font de nombreux auteurs, qu'une élévation isolée des clochers IV et V des 17 cs corresponde, en fait, à un hyperfonctionnement gonadique ? il ne le semble pas d'après ce que nous venons de rappeler.

Cependant, sur le plan strictement théorique, il semble logique qu'une élévation des clochers IV et V en rapport avec une origine surrénale (c'est à dire en rapport avec une élévation de DHIA) s'accompagne d'une élévation de l'élimination de DHIA, c'est à dire du clocher III. Nous pensons donc que, théoriquement, il faut étudier l'élimination des différents clochers en valeur absolue : et c'est alors bien à un hyperfonctionnement gonadique qu'il faudra penser, en 1er lieu, quand IV et V sont seuls élevés.

Malheureusement, là encore, c'est vouloir raisonner en pathologie sur des bases physiologiques, ce qui est, très vraisemblablement, une erreur, car toute une série de stéroïdes, absents à l'état normal, peuvent exister pathologiquement et s'éliminer de façon inconnue, faussant ainsi l'interprétation si séduisante du chromatogramme.

Pour ne citer qu'un exemple : la 17 hydroxy-progestérone, métabolite intermédiaire de l'hydrocortisone, non retrouvée physiologiquement dans les urines, s'élimine sous forme de pregnanetriol et de 17 cs (IV et V surtout) dans l'hyperplasie surrénale congénitale par suite d'un blocage enzymatique que nous reverrons plus en détail. Ainsi ce stéroïde peut, par son élimination urinaire, faire croire à un hyperfonctionnement gonadique, ce qui est manifestement inexact.

L'existence fréquente de déviations métaboliques vient ainsi contribuer à obscurcir davantage le problème si difficile de l'origine d'une élévation des 17 cétostéroïdes.

6° = Fractionnement (MF Jayle - EE Beaulieu - L Gonzalès Florès) (90b)

Ces auteurs ont décrit une technique beaucoup plus aisée que la chromatographie et qui aboutit sensiblement aux mêmes résultats. Nous laisserons de côté le problème technique.

On obtient 3 fractions

- A : renfermant 85 % de glucuronide d'androstérone et d'étiocolanolone et du sulfate de 3β épian-drostérone.
- B : renfermant du sulfate de DHIA et i-androstanolone
- C : renfermant du sulfate de 11 hydroxyandrostérone et 11 hydroxétiocholanolone et du glucuronide de 11 cétoétiocholanolone

Si l'on veut tracer un parallèle avec le chromatogramme.

- A (85 % de glucuro conjugués) correspond aux clochers IV + V = 28 %
- B (uniquement sulfo conjugués) " "
clochers II + III = 35 %

C (77 % de sulfo conjugués) correspond aux clochers VI + VII = 37 %

Les mêmes remarques que pour la chromatographie sont à soulever dans l'interprétation du fractionnement des 17 cs.

Signalons que selon L.E. Piotti (140) on trouve dans la fraction C des métabolites urinaires qui passent dans les clochers II et III ou IV et V du chromatogramme. C'est dire qu'une élévation isolée de C doit, avant son interprétation, être corroborée par une chromatographie.

En Conclusion :

De l'ensemble de ces méthodes, il apparaît que l'on peut souvent faire la part de l'androgénie, à la condition de ne pas s'en tenir au simple dosage des 17 cs.

Remarquons à ce propos :

- 1° = Qu'une valeur normale des 17 cs n'exclut nullement une hyperandrogénie, soit qu'elle se traduise par une élévation des clochers androgéniques du chromatogramme, soit qu'elle soit liée à des androgènes ne s'éliminant pas sous forme de 17 cs.
- 2° = Qu'un taux élevé de 17 cs peut être uniquement lié à une élévation des métabolites de l'hydrocortisone et ne pas être, par conséquent, le témoin d'une hyperandrogénie.
- 3° = Il est bien difficile d'assigner une origine à une hyperandrogénie par l'étude de ces différentes méthodes.

Ces faits doivent bien être présents à l'esprit dans l'interprétation d'un résultat de dosage des 17 cs.

= CHAPITRE IV =

L'EXPLORATION DYNAMIQUE D'UNE HYPERANDROGENIE

L'ensemble des méthodes que nous venons d'envisager est purement statique et est, nous l'avons souligné, d'interprétation difficile, pour ne pas dire hasardeuse, lorsqu'il s'agit de résoudre le problème essentiel de l'origine de l'hyperandrogénie. C'est justement le triomphe des épreuves dynamiques de pouvoir serrer le problème de plus près.

Il s'agit essentiellement d'épreuves de stimulation et de freination des 2 organes pouvant sécréter des androgènes chez la femme, c'est à dire les surrénales et les ovaires, comme nous l'avons vu.

1° = LES SURRENALES :

a= Epreuve d'excitation par L'ACTH=Test de Thorn=

Le principe est de stimuler la surrénale par la corticotrophine et d'étudier les conséquences de cette stimulation.

Différentes techniques ont été décrites :

- de préférence par perfusion intraveineuse :
25 mgr D'ACTH dilué dans 500 cc de serum glucosé isotonique perfusé lentement en 8h, 2 jours consécutifs. Les urines sont collectées pour dosage la veille de la 1ère perfusion et le jour de la seconde (urines de 24 h). Remarquons qu'il est inutile de répéter la perfusion plus de 2 jours, contrairement à certains cas d'insuffisance surrénale.

- en cas de difficultés techniques (malade ambulatoire)

- soit injection IM d'ACTH toutes les 6 h pendant 48 h (De Gennes et col.) (430)

- soit, de préférence, injection IM d'ACTH retard (F. Dray et M. Zara) (49) 40 unités à 2 reprises à 12h d'intervalle ; on collecte les urines de 24 h la veille de la 1ère injection et à partir de la 2ème.

Mais dans ces méthodes, il faut se méfier d'une inactivation tissulaire possible susceptible de fausser les résultats.

La réponse est indiquée essentiellement par l'étude des 17 cs. de préférence avec fractionnement, accessoirement par celle des GBS 13 et de sa fraction PLG. Il est intéressant, dans certains cas d'étudier également la réponse des corticoïdes réducteurs et totaux.

Chez la femme normale, l'ACTH entraîne une élévation des 17 cs de 50 à 100 % (Decourt & Jayle (42 j.) - Dray & Zara (49)) ; toutes les fractions sont affectées surtout VI et VII, sauf peut être la fraction IV. Quant aux corticoïdes réducteurs (méthode de Porter-Silber) et totaux (méthode de Gornali), ils s'élèvent respectivement de 250 à 500 % et de 50 à 200 % (Decourt-Jayle) ; de 200 à 1500 % pour les réducteurs (Dray-Zara).

b= Freination par la cortisone ou ses dérivés :

On dose dans les urines de 24 h les 17 cs (de préférence avec fractionnement), ainsi que les GBS 13 et PLG. Puis pendant 5 à 10 jours, chaque jour.

- soit injection IM de cortisone (25 à 100 mgr selon l'âge).
- soit injection de Δ cortisone (30 mgr) de réalisation plus facile.

On effectue un nouveau dosage des stéroïdes urinaires au milieu de l'épreuve et le dernier jour (toujours urines de 24 h) et on compare les résultats avec ceux trouvés avant l'épreuve.

On peut également utiliser l'hydrocortisone et le 9 fluorodihydrocortisone dont les effets de freination seraient particulièrement nets. Notre maître J. Decourt (42 b) n'est, cependant, pas de cet avis.

2°= LES OVAIRES :

L'exploration dynamique des ovaires semble beaucoup plus hasardeuse. Il est préférable avant d'interpréter les réponses, d'associer toujours une exploration dynamique des surrénales.

Notre maître Gilbert Dreyfus (68 f), avec ses collaborateurs, a voulu calquer une exploration dynamique sur celle de la surrénale. Elle présente,

bien que fort discutable, un intérêt certain ; elle demande, cependant, à être étudiée sur une large échelle avant d'être définitivement jugée.

On utilise également des épreuves de stimulation et de freination.

a= Stimulation par la gonadotrophine chorionique

Nous avons vu, en effet, que les androgènes ovariens semblent sous la dépendance de cette gonadotrophine.

On emploie des injections intra-musculaires à raison de 5000 unités par jour pendant 10 jours, ou de 0.000 unités par jour 5 jours de suite.

Les 17 cétostéroïdes sont dosés dans les urines de 24 h, la veille de l'épreuve, le 3ème jour, et le dernier jour ; l'existence d'une réponse retardée dit l'intérêt d'un dosage 4-5 jours après la fin de l'épreuve. L'étude chromatographique est également importante, afin de rechercher les variations des clochers IV et V (les androgènes gonadiques se retrouvant uniquement dans ces vagues).

Chez la femme normale, on obtient une élévation assez nette des 17 cs uniquement en phase lutéale

b = Freination par la Progestérone (Gilbert-Dreyfus, J.C. Savoie) (68f)

C'est une épreuve dynamique récente ; on dose les 17 cs avant et après injection I.M. 4 jours de suite de 150 mgr par jour de progestérone retard.

Dans les conditions normales, on n'observe aucune modification significative.

3° = INTERPRETATION DES EPREUVES :

a= En cas d'hyperplasie surrénale :

- la stimulation par l'ACTH entraîne une nette réponse des 17 cs ; cependant l'absence de réponse ne permet pas d'éliminer une hyperplasie de façon absolue, soit qu'il y ait déjà une hypersécrétion d'ACTH (H.P. Klotz) (98b), soit que la sécrétion androgène surrénienne fût déjà à son maximum (tel le cas rapporté récemment par A. Kappas, O.H. Pearson, C.D. West et T.F. Gallagher) (95)

- la freination cortisonique est rapidement

effective : les 17 cs se normalisent ; c'est là, semble-t-il, l'argument majeur. Les GBS₁₃ et les SBS₁₁ sont encore plus nettement influencés, (Decourt-Jayle) (42i).

- la stimulation par la gonadotrophine chorionique n'aurait aucun effet ; mais cependant, ceci, n'a rien de formel, puisque nous avons vu que pour certains (Albright en particulier), les androgènes surrénaliens seraient sous sa dépendance.

Remarquons que la réponse des corticoïdes à l'ACTH semble être commandée par le caractère congénital ou acquis de l'hyperplasie.

b= En cas de tumeur surrénale :

Les différentes épreuves dynamiques sont négatives car la tumeur semble autonome et échappe à toutes les incitations hormonales. Certaines tumeurs ovariennes doivent entrer dans ce cadre.

c= En cas d'hyperandrogénie d'origine ovarienne :

- la stimulation par l'ACTH est certainement négative.
- la freination par la cortisone n'a aucun effet (notre maître A. Netter discute ce fait).
- les épreuves dynamiques d'exploration ovarienne (gonadotrophine chorionique et progestérone) devraient donner des réponses significatives.

EN CONCLUSION :

Il semble que, en présence d'une hyperandrogénie

- 1°= La freination des 17 cs par la cortisone affirme théoriquement l'hyperplasie des surrénales.
- 2°= L'élévation significative des 17 cs par la gonadotrophine chorionique liée à l'absence de réponse à l'ACTH est nettement en faveur d'une atteinte ovarienne.

Vouloir tirer davantage de ces épreuves semble hasardeux.

Une fois que l'on sait l'organe responsable de l'hyperandrogénie, il faut évidemment poursuivre les investigations pour démontrer l'atteinte primitive ou secondaire d'encéphalo-hypophysaire (Radio du crâne examen ophtalmologique, dosage des stimulines hypophysaires si nécessaire).

= CHAPITRE V =

AUTRES METHODES D'EXPLORATION DE L'ANDROGENIE

En dehors des dosages biologiques et chimiques (17 cs) des androgènes on a décrit des méthodes qui permettent d'avoir une idée sur le bilan androgénique de l'organisme.

1° = Moyens Chimiques :

Ils ont été proposés par Jayle (90a) ; ils sont basés sur la conjugaison hépatique.

- Dosage des 3 α stéroïdes ou GBS₁₃ qui comprend (origine mixte)
 - la fraction A des 17 cs.
 - les stéroïdes non (17) cétoniques (PLG et autres métabolites)
- Dosage des 3 β stéroïdes ou SBS₁₁ qui comprend (origine surrénale)
 - la fraction B des 17 cs
 - les stéroïdes non cétoniques de ce groupe

Remarquons que la fraction PLG peut être séparée des GBS 13: par précipitation par l'acétone.

Ces dosages ont une valeur certaine, car ils permettent d'avoir un faisceau d'arguments en faveur de l'hyperandrogénie, bien plus qu'un simple dosage isolé de 17 cs urinaires.

2° = Le Morphogramme (Decourt-Doumic) = (42c-d)

L'établissement d'un morphogramme implique la nécessité de 5 mesures: périmètre thoracique (Th), hauteur du grand trochanter (Tr) taille ou stature (S) diamètre bitrochanterien (DT), diamètre bihuméral (DH).

Ces mesures sont portées sur une grille spéciale ; les différents points sont réunis entre eux et réalisent le morphogramme du sujet. Les différences, en rapport avec le sexe, sont appréciées par la comparaison des diamètres bihuméral et bitrochantérien.

Normalement, lorsque la grille féminine est utilisée, le morphogramme d'une femme normale se traduit par une ligne horizontale. Un certain degré de masculinisation se traduit par un Th et un DH plus grands, un DT plus étroit : la courbe dessinera donc grossièrement un W.

Il est toujours intéressant lorsqu'on veut apprécier ces variations de tracer le morphogramme sur les 2 grilles (homme et femme) : elles apparaissent souvent plus nettement.

Une bonne interprétation du morphogramme doit tenir compte essentiellement de l'âge, mais également de l'existence d'une obésité (celle-ci accentuant surtout Th et DT et moins DH).

3° = L'indice de Vague (177)

C'est un indice de répartition graisseuse

4° = Les Frottis Vaginaux Androgéniques :

Pundel (144) a voulu isoler un aspect particulier des cellules vaginales qui correspondrait à une imprégnation androgénique. Ce serait des cellules volumineuses, régulières et basophiles ; le noyau présente un aspect vésiculaire et régulier ; cytoplasma et noyau sont peu chromatiques. Ce type de frottis, si tant est qu'il existe (notre maître A. Netter ne semble pas l'avoir rencontré), n'a sur le plan pratique aucun intérêt particulier.

2ème PARTIE

P A T H O L O G I E

La symptomatologie des hyperandrogénies dépend du type des lésions (hyperplasie, tumeur, voire hyperfonctionnement sans atteinte anatomique), et de la période de survenue du trouble (vie foetale, enfance, femme adulte).

Ainsi :

- Durant la vie foetale : c'est l'hyperplasie surrénale congénitale ou syndrome de Wilkins réalisant, en règle, un pseudohermaphrodisme gynandroïde.

- Avant la puberté : il s'agit presque constamment de tumeur surrénale se traduisant par un développement hétérosexuel ; nous n'étudierons pas cette éventualité car elle est à cheval sur la précédente et la suivante.

- A l'âge adulte : surrénale ou ovaire peuvent être en cause ; et anatomiquement il peut s'agir aussi bien de tumeur que d'hyperplasie.

Cliniquement, il s'agit classiquement d'un syndrome de virilisation lié :

- soit à une atteinte surrénalienne (fonction androgène)
 - soit à une tumeur masculinisante de l'ovaire
- On étudiera également 2 aspects particuliers :
- le syndrome de Cushing (fonction métabolique surrénale perturbée)
 - le syndrome de Stein-Leventhal

Mais il est également une série de manifestations mineures liées à l'hyperandrogénie :

- Troubles des règles
- syndrome prémenstruel
- avortements spontanés

Nous les envisagerons tout d'abord, avant d'étudier les éventualités précédentes, et nous terminerons sur certains aspects particuliers.

CHAPITRE I

TRoubles MENSTRUELS ET ELEVATION DES 17 CS

La possibilité de troubles menstruels associés ou dûs à une hypérandrogénie, sans autre manifestation clinique, est de connaissance relativement récente. C'est ainsi que dans un article de GUINET (78 c) paru en 1949, on peut lire cette phrase : "Le dosage des 17 CS ne paraît pas susceptible de fournir des renseignements essentiels au cours des troubles de la menstruation d'origine fonctionnelle ovarienne"; cette conclusion était basée sur une étude de ROSS, HAMBLÉN et col. portant sur 5.700 dosages. On trouve, cependant, dans ce même article, sans qu'il y soit prêter mention particulière, un cas d'aménorrhée secondaire avec 17 CS à 16 et 18,4 mg/24h. (observation n° 149 - M.V. 32 ans).

Notre maître A. NETTER (131 a-b-h-i-j-l-m-n) d'une part, J. BRET (24 a-e) d'autre part ont particulièrement étudié ce problème.

Nous n'évoquerons dans cette partie que les troubles menstruels qui dominent la scène clinique, et nous étudierons successivement :

- les aménorrhées
- les spanioménorrhées
- les insuffisances lutéales avec cycle normal
- les ménométrorragies
- les hypoménorrhées
- le syndrome prémenstruel

et nous y rattacherons le problème de la grossesse et des avortements spontanés avec 17 CS élevés.

A.- LES AMENORRHEES

La coexistence d'aménorrhée et d'hyperexcrétion des 17 CS est connue depuis longtemps, mais l'aménorrhée n'apparaissait que comme un signe de second plan noyé dans une symptomatologie très évocatrice, associant hirsutisme, modification des organes génitaux, troubles de la voix, et autres signes de virilisme. Nous y reviendrons.

Plus intéressants sont les cas où l'aménorrhée est au premier plan du tableau clinique, et motive la consultation. Seuls, ces cas seront évoqués dans ce chapitre. BRET, BONAN et JAYLE (24 e), en 1950, publièrent 6 cas d'aménorrhée avec élévation du taux des 17 CS urinaires; la radiothérapie surrénale fut prescrite en vue de freiner cette hyperexcrétion, rendue responsable de l'aménorrhée, et mise sur le compte des surrénales par les auteurs, sans aucun argument majeur. Il s'en suivit une réapparition des règles dans tous les cas, et même une grossesse dans un cas, mais avec avortement à un mois et demi. La démonstration semblait ainsi faite de l'existence d'aménorrhée par ou avec hyper 17 cétonurie ou hyperandrogénie, et de l'origine surrénalienne de celle-ci.

A la suite de cette publication, notre maître A. NETTER essaya d'approfondir l'étude de ces aménorrhées avec élévation isolée des 17 CS (sans modification des corticoïdes). La thèse de Mme. MASCHI (117) qu'il a inspirée apporte une appréciable contribution à ce problème; certains éléments ont pu être dégagés.:

1.- Sur le plan clinique :

- existence de signes discrets de virilisation; notamment : pilosité fréquemment de type masculin
- morphogramme parfois dévié dans le sens androïde
- absence d'atrophie importante des récepteurs folliculiniques
- ovaires volontiers hypertrophiés bilatéralement.

2.- les examens complémentaires :

- intérêt de la chromatographie qui montre que l'élévation des 17 CS porte essentiellement sur les clochers IV et V considérés comme gonadiques.

3.- l'étiologie de ces aménorrhées semble être ovarienne plutôt que surrénalienne.

A la lueur des observations recueillies dans le service de notre maître, A. NETTER, nous allons reprendre l'étude de ces différents points et essayer d'en dégager des conclusions.

Nous avons étudié 19 observations.

1.- Type de l'aménorrhée :

- 17 fois, elle est secondaire, soit dans près de 90% des cas,
- 2 fois seulement, elle est primaire; mais il s'agissait de cas particuliers : d'une part, fille de 18 ans présentant, vraisemblablement, une puberté différée (HAU...); d'autre part, syndrome de Turner avec élévation des 17 CS (FLO..)

2.- Etude de la pilosité :

- 9 fois : pilosité de topographie masculine, en particulier pubienne (soit 47 %); 4 fois, la pilosité était importante (21 % des cas).
- 10 fois : aucun trouble de la pilosité n'a été noté (53 %)

Il faut souligner l'absence de parallélisme entre l'importance de la pilosité et l'élévation des 17 CS.

3.- Etat de l'utérus :

- 15 fois : utérus normal (79 %)
- 4 fois : l'utérus paraissait petit :
 - . BRA... : pilosité normale - 17 CS = 22mg/24"
 - . COL... : " 18mg
 - . GRA... : " 15,2
 - . LUC... : " 15,6

Il est curieux de trouver une pilosité constamment normale.

4.- Etat des ovaires :

- 12 fois : les 2 ovaires n'ont pas été perçus ou étaient normaux (63,5 %)
- 5 fois : (26,2 %) un gros ovaire était trouvé d'un seul côté : ROU... CAL... BAB... BOU... FAL...
- 2 fois (10,4 %) gros ovaires bilatéraux (ZAL... ROU...)

Donc 7 fois (26,6 %) un ovaire, au moins, était augmenté de volume.

5.- Frottis vaginaux

Ils ont été étudiés dans 14 cas; 12 fois, aucune

cellule basale n'était présente; les 2 cas, où elles étaient notées, étaient assez particuliers.

. un cas de Turner (FLO...) : 100-0-0

. LUC... : FSH au dessus de 50 U.S. : 95-5-0

6.- Etude des 17 cétostéroïdes :

Nous ne rapporterons que les 10 cas où cette étude a comporté un fractionnement ou une chromatographie. Nous groupons les résultats des clochers II + III (ou B); IV + V (ou A); VI + VII (ou C). Seuls sont envisagés les taux absolus.

	II+III	IV+V	VI+VII
a.= BAB... G.L.:	20mgr/24h....	1,2....	15.....2,5
b.= BOC... M.	19	3,5.....	6,5...7,3
c.= BOU...	16	0.....	10,4...3,7
d.= COL... A.	18	2.....	7.....6
e.= FAL... M.	21	0,2.....	17,6...2,5
f.= FLA...	24.....	9.....	8,8...5,5
g.= FLO...	16	1,7.....	10,7...2,9
h.= GHI...	23	2,1.....	15,7...4,1
i.= ICK...	16,2.....	0,2.....	13,2...2,3
j.= ROU...	19,6.....	0,5.....	14,1...4,1

Ainsi dans tous les cas, la fraction IV + V est augmentée; il est intéressant de souligner que 2 fois la fraction II + III est également élevée (BOC...FLA...) Nous y reviendrons.

En résumé -

On peut dégager de l'étude précédente les points suivants :

- aménorrhée essentiellement secondaire
- pilosité de topographie masculine dans la moitié des cas environ
- utérus en règle normal, mais petit dans 1/5ème des cas
- ovaires fréquemment hypertrophiés
- absence de cellules basales au frottis vaginal
- élévation portant presque exclusivement sur les fractions gomadiques des 17 CS.

Ainsi, nous aboutissons aux mêmes conclusions que Madame MASCHI, mais remarquons que l'atrophie utérine peut coexister avec une élévation des 17 CS.

TRAITEMENT PAR LA CORTISONE

4 femmes seulement présentant une aménorrhée avec hypérandrogénie ont été soumise à la cortisonothérapie; les autres, selon le contexte clinique, ont eu un traitement anti infectieux, un régime restrictif....

Nous rapportons ces quatre cas :

1.- BOU... (Thèse de Mme MASCHI) - 26 ans.

Aménorrhée II avec gros ovaire droit.

17 CS : 16 mgr/24h.; cf chromato (IV+V = 10mgr,4 = 165,3 %)

On prescrit de la cortisone : 75 mgr/4 jours, 50mgr/4 jours, 25mgr/7 jours, puis 12mgr par jour.

Les règles apparaissent régulièrement, il existe un décalage thermique, mais la période progestative est courte (8 jours).

On demande une nouvelle chromatographie sous cortisone:

17 CS : 10mgr/24h II + III : 0 (sans changement)

IV + V (+Vbis) : 3,5 mgr

VI + VII : 6 mgr (3mgr.76 avant cortisone)

Signalons que le volume de l'ovaire n'est pas influencé.

En résumé, succès de la cortisone qui affaisse le taux des 17 CS et rétablit les règles.

2.- BRA... 25 ans

Aménorrhée II; 17 CS : 19,5 mgr et 22mgr/24h

Cortancyl : 6 comp./jour pendant 15 jours, puis 4 compr./jour; l'aménorrhée ne cède pas, mais la courbe thermique accuse un décalage manifeste, absent auparavant.

Un cycle artificiel est alors institué (oestrogènes - progestérone) qui ramène les règles.

Il n'y a pas eu de nouveaux dosage de 17 CS.

3.- LEC... - 23 ans.

Aménorrhée II - 17 CS : 16,8mgr/24h.

Cette aménorrhée avait cédé transitoirement à la suite de radiothérapie hypophysaire.

La cortisone ne permet pas le rétablissement des règles, et le taux de 17 CS. passe à 12,5 mgr. mais, après l'arrêt du traitement (pas de dosage sous traitement)

Quatre mois plus tard, nouveau traitement à la cortisone : les règles surviennent 2 fois (14 déc. 1954 - 7 fév. 1955).

Une intervention chirurgicale est alors proposée en vue d'un épiluchage éventuel et d'une résection des ovaires. La malade est alors perdue de vue.

4.- LUC.. - 28 ans

Aménorrhée II - 17 CS : 15,6 mgr/24h.

La cortisone n'a été d'aucune utilité.

Il nous faut cependant remarquer que dans ces 2 derniers cas (LEC..., LUC...) le taux des FSH. était supérieur à 50 US et qu'il semble donc s'agir de ménopause précoce.

En conclusion :

Sur quatre malades traités par la cortisone :

- 1 succès total (BOU...)
- 1 succès dissocié (BRA...)
- 1 succès discutable (LEC...)
- 1 échec (LUC...)

mais 2 cas particuliers.

B.- SPANIOMENORRHEES

Cette dénomination est entrée depuis peu dans le domaine gynécologique; elle a le mérite de clarifier en partie la terminologie des troubles menstruels. Elle signifie allongement du cycle menstruel; c'est-à-dire que nous aurons en vue des femmes qui sont peu fréquemment réglées, en moyenne moins de 8 fois par an.

La spanioménorrhée reconnaît, comme l'ensemble des troubles menstruels, une diversité de causes

qui sortent du cadre de notre étude; seuls nous retiendrons les cas où il existe une élévation de l'excrétion des 17 cétostéroïdes urinaires.

Avant d'aller plus avant, soulignons le caractère tout à fait schématique de la classification adoptée : aménorrhée, spanioménorrhée. En effet, très souvent, l'aménorrhée est précédée d'une phase plus ou moins longue de spanioménorrhée; de sorte que certains cas, envisagés dans le chapitre précédent, auraient pu être intégrés ici.

Nous étudierons les 16 cas de spanioménorrhée que nous avons recueillis en suivant à peu près le même plan que dans le chapitre précédent.

1) Type de la spanioménorrhée

- 14 fois (87 %) elle était primitive, se manifestant dès l'installation des premières règles

- 2 fois seulement (13 %) elle était secondaire sans qu'il y ait un aspect clinique ou biologique particulier.

SOU M. : réglée normalement de 12 à 20 ans

VIR J. : cycles normaux de 16 à 19 ans.

2) Pilosité

- 5 fois (31 %) existait une hypertrichose manifeste.

3) Etude la fonction lutéale (11 cas)

Cette fonction a été appréciée essentiellement par l'étude de la courbe de température, moins souvent par la biopsie d'eudomètre guère facile à répéter (comme le fait remarquer A. NETTER, la survenue des règles les jours suivants la biopsie ne peut être absolument considérée comme non favorisée par elle). Dans un cas seulement un dosage chimique (GBS₁₃ et PG) a été fait.

La fonction lutéale s'est révélée :

- normale dans 4 cas (36,3 %)

- absente 5 fois (45,5 %) : courbe de température monophasique

- insuffisante 2 fois.

BOC G. : plateau au dessus de 37° : 8 jours

HAM : plateau écourté, PG : 2mgr, 2 après
le décalage t².

Signalons que dans 4 autres cas (pas de courbe de t²) la biopsie d'endomètre n'a pu ramener de muqueuse et ceci à plusieurs reprises. Nous pensons que ces 4 cas devraient être considérés comme fonction lutéale absente.

Ainsi 11 fois sur 15, soit dans 73,3 % des cas, il existe une déficience manifeste du corps jaune ou même une absence.

4) Le morphogramme (Decourt-Doumic)

A été établi 6 fois; une fois seulement, il a été du type masculin (BRU. G.); remarquons que l'hypertrichose était marquée, mais qu'il n'existait pas de trouble de la fonction lutéale.

5) Etude des récepteurs

a) Clitoris augmente de volume une seule fois : RES. B.; les 17 CS oscillaient entre 20 et 30 mgr/24h; il est remarquable que cette femme devint enceinte sans traitement.

b) Utérus - il est curieux de constater que 6 fois (37,5 %) l'utérus paraissait cliniquement petit; fait confirmé dans certains cas par hystérométrie.

c) Frottis - dans la plupart des cas (81 %) prédominance des cellules intermédiaires, absence de cellules profondes.

6) Les ovaires

- 8 fois: ils paraissaient de volume normal ou n'étaient pas perçus

- 8 fois.: un ovaire seulement était manifestement hypertrophié.

7) Les 17 céstéroïdes

Dans tous les cas sauf un, le taux des 17 CS dépassait 13 mgr/24h. Nous avons pris également, parmi nos observations, celle de ZAN (9,3 mgr/24h. : il existait en effet une perturbation de la chromatographie intéressante à rapporter.

Cinq fois, l'exploration a été poussée chromatographie ou fractionnement.

		II+III	IV+V	VI+VII
1 = BOC. G.	14mgr/24h.....	3,6.....	6,8.....	2
2 = LAF. G	20mgr	3,2.....	6,2.....	1,7
3 = RES. B.	21,5mgr.	3,8.....	12,4.....	4,8
4 = WAT.	13,2mgr.	0,7.....	8,6.....	2,1
5 = ZAN.	9mgr.	0,75.....	6,75.....	0,8

Ainsi 2 fois (BOC..., LAF...) l'élévation des 17 CS intéresse essentiellement les fractions II + III; 1 fois (RES...) toutes les fractions sont élevées; 2 fois (WAR..., ZAN...) élévation de IV et V seulement. Remarquons qu'il s'agit là de valeurs absolues. Nous reviendrons sur ces points lors de la discussion.

TRAITEMENT PAR LA CORTISONE -

Huit spanioménorrhées avec élévation des 17 CS ont été traitées par la cortisone ou ses dérivés.

Les observations sont rapportées par ailleurs. Nous envisagerons ici les résultats :

1) BRU. H. - apparition des règles avec décalages thermique et SPM - chute modérée des 17 CS : 17 mgr à 13 mgr/24h.

Donc : effet favorable de la cortisone.

2) GRI. L. : aucune influence tant clinique que biologique de la cortisone; l'absence de freination des 17 CS par la cortisone a fait envisager des épreuves complémentaires qui sont en cours.

3) WAT. C. : la cortisone par os fait baisser discrètement l'élimination des 17 CS (de 18mgr,5 à 13mgr), mais pas d'action sur le cycle menstruel. Peut-être la cortisone IM aurait elle agit? la malade l'a refusé. Il est intéressant de signaler que l'augmentation des 17 CS. portait essentiellement sur les fractions IV et V alors que la valeur absolue de III était basse.

4) WEL. : Aucune action de la cortisone; nous envisageons ce cas par ailleurs, car il s'agit d'un syndrome de Stein-Leventhal.

5) ZAN : La cortisone fait baisser le taux des 17 CS primitivement à 9 mgr. et rétablit des proportions chromatographiques normales.

Amélioration des cycles.

Les trois autres observations ont été rapportées par notre maître A. NETTER (131 h)

6) Rétablissement d'un cycle de 28 jours, progestatif à partir du 14ème jour.

7) Résultats moins favorables

- cycles passant de 50 à 38 jours
- décalage thermique au 30ème jour.

8) BLA...

Stérilité II avec Spanioménorrhée, insuffisance lutéale, 17 CS à 16,5 mgr/24h.

La cortisone a un effet spectaculaire : le décalage thermique survient 15 jours après le début du traitement et les règles n'apparaissent plus; il s'agit d'une grossesse.

Les 17 CS sont à 7,8 mgr/24h., 2 mois après le début.

En conclusion :

- 4 fois effet favorable de la cortisone.

BLA..., ZAN..., 6..., BLA...

- 2 actions discutables : WAR..., 7...

- 2 échecs: JGRI, WEL, (ce dernier cas était un syndrome de Stein-Laventhal)

- C.- INSUFFISANCE LUTEALE SANS TROUBLES DES REGLES

Il est un autre trouble menstruel qui semble pouvoir s'associer à une hyperandrogénie : il s'agit de femmes consultant, en général pour stérilité, moins fréquemment pour une hypertrichose; l'interrogatoire ne révèle aucune anomalie dans la régularité des cycles, mais l'exploration met en évidence une déficience lutéale:

- courbe de température
 - absence de décalage
- ou plus souvent plateau prémenstruel court inférieur à 10 jours.

- biopsie d'endomètre

- . muqueuse ne subissant pas la transformation progestative
- . ou phase sécrétoire insuffisante.

Ces tests, bien plus que les explorations biologiques de technique délicate et coûteuses (GBS₁₃ et P(L)G en phase folliculinique et lutéale) apprécient la fonction lutéale.

A. NETTER et ses col. (131 H - I - n) ont attiré l'attention sur cet aspect, aspect particulièrement intéressant car la cortisone réalise dans certains cas un traitement de choix. A NETTER en a rapporté 4 observations dont 3 s'accompagnant d'une hyperexcrétion des 17 CS; la cortisone, prescrite dans ces 3 cas, eut un effet spectaculaire : grossesse dans les 3 cas, toujours très rapidement après l'institution du traitement; deux furent menées normalement à terme.

Nous avons retrouvé quatre nouvelles observations de cette variété d'insuffisance lutéale avec élévation des 17 CS; 3 fois une chromatographie a été demandée, ou un fractionnement.

BES. 17cs = 13mgr/24h...B: 1,7mgr-A: 10mg-C: 2,1mg

RIC. C 17CS: 24mgr/24h - II+III: 2,25 - IV+V: 16,7
VI+VII: 3,15

VEN. L. 17 CS: 18mgr/24h II+III: 0,6 - IV+V: 12,6
VI+VII: 4,1

La cortisone a été prescrite dans 2 cas.

VEN. L. 17CS: 8mgr/24h II+III: 0,3 - IV+V: 5,7
VI+VII: 2,4

ainsi normalisation des 17 CS
mais la courbe de t° reste monophasique.
donc : résultat dissocié.

ZUC. la malade est perdue de vue.

En conclusion,

Nous avons recueilli 7 observations d'insuffisance lutéale avec cycle normale et élévation des 17CS

Dans 3 cas le traitement a été couronné de succès.

Dans 1 cas (VEN...) l'abaissement de taux des 17 CS ne semble pas avoir eu un retentissement quelconque sur l'insuffisance lutéale.

Dans les autres cas, le peu de coopération des malades ne permet pas de tirer des déductions.

- D.- PATHOGENIE

La pathogénie des différents troubles des règles que nous venons d'envisager (aménorrhée, spanioménorrhée, insuffisance lutéale avec cycle normal) associés à une élévation des 17 CS., sera envisagé globalement.

Le problème nous semble triple :

1- Y a-t-il une relation entre le trouble clinique et le trouble biologique?

2- Quelle est la glande responsable de l'élévation des 17CS? surrénales ou ovaires? nous avons en effet, dit que l'hypophyse ne sécrétait pas directement des androgènes.

3- L'atteinte de cette glande est-elle primitive ou secondaire? Problème particulièrement intéressant pour la conduite thérapeutique.

La discussion a été déjà envisagée par notre maître A. NETTER,

Aussi serons-nous assez brefs.

1.- Relations entre hyperandrogénie et troubles des règles :

Qu'une hyperandrogénie puisse perturber un cycle menstruel n'est pas douteux : la testostérone à fortes doses peut, non seulement inhiber l'ovulation, mais aussi entraîner une aménorrhée ou tout au moins un retard dans la survenue du cycle suivant; les tumeurs virilisantes, surrénaliennes ou ovariennes, s'associent presque constamment à une perturbation du cycle menstruel.

Mais cela, n'implique pas que l'hyperandrogénie de nos cas est la cause du trouble des règles; nombreuses sont en effet, les femmes qui, malgré une élimination élevée des 17CS, ont des cycles parfaitement normaux. Ceci est même assez fréquent lors des hyperplasies surrénales acquises.

De plus de valeur apparaît donc la régularisation du trouble des règles par le traitement et le retour à la normale de l'hyperandrogénie; J. BRET (24 e) par radiothérapie surrénale, a vu survenir la guérison de 6 aménorrhées en même temps que les 17 CS, primitivement élevés, se normalisaient. Des observations que nous étudîmes, 6 fois le traitement cortisonique a baissé les 17 CS à un taux normal; 5 fois le trouble des règles a disparu (SOU..., BRU..., ZAN..., BLA..., 1ère observation d'insuffisance lutéale avec cycle normal de A.NETTER), 1 fois, l'insuffisance lutéale a persisté (VEN...)

On peut donc affirmer avec une grande certitude que fréquemment l'hyperandrogénie est la cause du trouble menstruel; mais soulignons-le, de nouveau, hyperandrogénie et trouble menstruel ne sont guère synonymes : peut-être que ce trouble serait lié à certains précurseurs d'androgènes (A. NETTER - 131 h).

2 - Source de l'hyperandrogénie

Nous avons longuement insisté sur la double origine possible des androgènes dans l'organisme féminin : surrénales, mais aussi ovaires. Nous avons également souligné la complexité de la distinction de ces 2 origines.

Théoriquement l'élévation isolée des fractions IV et V ou A est en faveur de l'origine gonadique; si III est également élevé (fraction B), la surrénale est vraisemblablement en cause (la déhydroisoandrosterone, spécifiquement surrénalienne, s'éliminant dans les clochers III, IV et V), une élimination basse de IV et V contrastant avec l'élévation des autres clochers signe l'origine surrénale de l'élévation des 17 CS.

Si l'on s'en tient à cette manière de voir, on peut admettre que :

1) Les observations de

BAB..., BOU..., COL..., FAL..., FLO..., GHI..., ICK..., ROU... (aménorrhée)

WAT..., ZAN... (spanioménorrhée)

BES..., RIC..., VEN..., (insuffisance lutéale avec cycle normal)

où l'on note une élévation isolée de IV + V ou de A, sont des hyperandrogénies d'origine ovarienne probable.

2) Les observations de

BOC..., FLA..., (aménorrhée)

RES... (spanioménorrhée)

où il existe une élévation associée de III, IV et V ou A et B sont vraisemblablement des hyperandrogénies d'origine surrénale.

3) Les observations de

BOC..., LAF..., (spanioménorrhée)

où seuls les clochers II + III sont augmentés, sont dues à la surrénale.

Ainsi, il est fort probable que l'origine de l'hyperandrogénie cause du trouble menstruel n'est guère univoque et que les 2 sources d'androgènes peuvent être incriminées.

3 - L'atteinte de la glande-cible (surrénale, ovaire) est-elle primitive ou secondaire?

L'effet curateur de la cortisone fait penser que cet effet est dû à un mécanisme d'inhibition hypothysaire, freinant la sécrétion d'androgènes. Mais si la cortisone peut freiner la sécrétion d'ACTH (qui tient semble-t-il sous sa dépendance les androgènes surrénaux), il ne semble pas du tout qu'il en soit ainsi avec LH (androgènes ovariens); bien au contraire, selon SOHVAL et SOFFER (168 b), la cortisone de même que l'ACTH ont un effet de stimulation sur les gonadotrophines.

Peut-être que les androgènes ovariens inhibent-ils LH (A. NETTER) (131 h) et la cortisone, en suivant l'opinion de SOFFER, lève-t-elle cette inhibition, permettant ainsi le rétablissement de règles.

Mais tout ceci est largement du domaine de l'hypothèse, et nous manquons actuellement de documents pour résoudre ce problème. Il est, cependant, intéressant de rappeler qu'on n'a jamais trouvé de lésion hypophysaire associée à un syndrome androgénique pur (L. GLEIZES (69))

4 - On peut se demander pourquoi il existe une hyperandrogénie ?

Rappelons que pour certains auteurs (PINCUS)

les oestrogènes se formeraient dans le testicule à partir des androgènes; peut-être en est-il de même dans l'ovaire. On peut alors soulever l'hypothèse, avancée par notre maître A. NETTER (131 c), d'un trouble enzymatique ovarien empêchant la transformation des androgènes en oestrogènes, d'où l'excès d'androgènes. Ceci, évidemment reste à être démontré, mais l'idée est assez séduisante.

E.- AUTRES TROUBLES MENSTRUELS

1) Hypoménorrhée

Sur la soixantaine d'observations recueillis dans le service de A. NETTER, nous en avons trouvé 4 où s'associaient une hypoménorrhée et une élévation des 17 cétostéroïdes.

Il est remarquable de noter que sur ces 4 cas, 3 fois les règles n'étaient pas perturbées quant à leur cycle.

Les hypoménorrhées ont fait tout récemment l'objet de la thèse de A. GORINS (70) sous la direction de notre maître A. NETTER. Nous lui emprunterons ses conclusions :

- l'hyperandrogénie est une cause peu fréquente d'hypoménorrhée

- quant au mécanisme, il n'est rien moins que démontré. "On pense généralement que l'hypersécrétion d'androgènes empêche le mécanisme des règles par antagonisme de ces substances avec les oestrogènes vis à vis de la muqueuse utérine et aussi par inhibition de la fonction gonado-trophique hypophysaire".

Il est vraisemblable que l'hypoménorrhée avec hyperandrogénie puisse être intégré parmi les troubles menstruels que nous avons envisagé.

2) Méno-métrorragie

Signalons l'existence d'hémorragies utérines en rapport avec une insuffisance lutéale, et associées à une hyper 17 cétostéroïdurie. Elles entrent dans le cadre des chapitres précédents et nous ne nous y étendrons pas.

F.- SYNDROME PREMENSTRUEL et HYPERANDROGENIE

Sous le terme de syndrome prémenstruel (S.P.M.) l'on entend l'ensemble des manifestations cliniques précédant l'installation des règles. Le syndrome, qui, à l'état fruste est quasi constant, peut chez certaines femmes prendre un aspect pathologique nécessitant la mise en oeuvre d'un traitement adéquat. Le polymorphisme clinique de ce SPM est extrême, aussi ne ferons-nous que rappeler les manifestations les plus fréquentes : tension douloureuse des seins, gonflement à prédominance abdominale, douleurs lombaires, céphalée, nervosité....

Ce SPM a été, dès sa description, mis sur le compte d'une hyperfolliculinie (GILBERT-DREYFUS) (68 c), depuis l'on a discuté de la réalité de cette hyperfolliculinie, du fait de l'absence d'arguments biologiques et chimiques (A. NETTER) (131 k) et l'on a invoqué l'insuffisance lutéale. Rappelons que GILBERT-DREYFUS, à la suite de sa description princeps, écrivait bien que cette hyperfolliculinie pouvait n'être que relative. Toujours est-il que l'association de testostérone et de lutéine réalise le traitement de choix lorsqu'elle est prescrite dans la 2ème moitié du cycle menstruel.

Mais cependant, certains auteurs (M. SENDRAIL L. GLEIZES - M. BARRAUD (164 c) ont mis l'accent sur l'existence d'un 3ème mécanisme possible à l'origine du SPM, et ont isolé en 1953 les formes hyperandrogéniques (11 cas sur 140, soit 8 %). C'est pourquoi ce syndrome a sa place dans notre étude.

Le travail de ces auteurs, la thèse de C. JEAN-JEAN (1955) (91) démontrent preuves biologiques à l'appui, l'existence d'un tel processus.

Sur le plan clinique, le SPM présenterait, toujours selon ces auteurs, un aspect particulier, marqué par : l'inconstance fréquente de la mastodynies, la fréquence des troubles des règles et des manifestations d'hypérémie, la possibilité de bouffées congestives, l'existence de troubles psychiques à type d'anxiété et d'obsession.

Les données biologiques montrent que l'hyperandrogénie est bien en cause (ou peut être, plus exactement, associée) puisqu'à côté de l'élévation des 17 CS modérée et constante au cours du cycle, il n'existait

pas d'excès des oestrogènes dans la moitié des cas, et que surtout le rapport androgènes/oestrogènes était élevé dans tous les cas. S. GELLER, G. LAUGIER et MF. JAYLE (66) ont souligné l'intérêt d'étudier également l'élimination des glycuronides butylosolubles en phase folliculaire.

M. SENDRAIL et col. (164 d - e) ont étudié le fractionnement des 17CS dans les 11 cas rapportés : 7 fois l'élévation intéressait uniquement la fraction A, en faveur donc d'une hyperandrogénie gonadique (?); 4 fois les fractions B et C étaient intéressées, prouvant l'origine surrénale de l'hyperandrogénie.

Que nous montrent nos observations? Sur 51 femmes présentant un taux élevé des 17 CS, nous en trouvons 17 accusant un SPM. et 9 fois le cadre des manifestations habituelles était largement dépassé, soit dans 18 % des cas environ. Malheureusement, le taux des oestrogènes n'a pas été recherché et l'on ne peut guère affirmer que cette élévation des 17 CS était la seule anomalie hormonale coexistant avec le SPM.

Dans 3 cas, une chromatographie des 17 CS a été réalisée, nous en rapportons les résultats, sans commentaires :

	II+III	IV+V	VI+VII	II+III	IV+V	VI+VII
BOC. G = 14mgr	3,6	6,8	2	25,5%	48,4%	14,5%
LAF. G. = 12,4mgr	3,2	6,2	1,7	26	50,2	13,6
FAL. M = 21mgr.	0,2	17,6	2,7	1,2	84	14,5

MF. JAYLE et col. ont retrouvé cette hyperandrogénie dans 16 % des cas qu'ils ont étudiés.

Sur le plan pathogénique l'hypothèse " qui correspond le mieux à la multiplicité des aspects biologiques du SPM" (prédominance parfois surrénale, parfois gonadique de l'élévation des 17 CS)" est celle d'une hyperstimulinie hypophysaire du complexe lutéinique" (M. SENDRAIL et col.) (164 e).

En conclusion,

L'individualisation d'une forme hyperandrogénique du SPM semble se justifier, ce qui a un intérêt

certain tant sur le plan doctrinal (S. GELLER - MF JAY-LE) que sur le plan thérapeutique.

En effet, dans ces formes, la testostérone devrait théoriquement aggraver le SPM et doit donc être contre-indiquée. Il faudrait prescrire un traitement anti-androgénique : soit oestrogènes, soit cortisone. M. SENDRAIL rapporte 5 améliorations du SPM : 3 par les oestrogènes, 1 par la cortisone, 1 par leur association.

GUEGUEN (76) a récemment eu des succès en traitant par la cortisone des SPM; il ne précise, cependant pas, si dans ces cas les 17 cétostéroïdes étaient élevés.

Enfin, avant de terminer, soulignons que nous venons de voir la possibilité d'insuffisance lutéale avec hypérandrogénie (A.NETTER) et que l'on peut se demander, si, après tout, dans ces formes qu'on a voulu isoler, il ne s'agirait pas d'hyperfolliculinie relative par hypolutéinie.

CHAPITRE II

GROSSESSE et AVORTEMENT SPONTANÉ AVEC ELEVATION DES 17 Cétostéroïdes

L'étude de l'androgénie au cours de la grossesse est restée longtemps dans l'ombre, surtout du fait que l'on avait démontré la constance de son élimination tout au long de la grossesse. Même au cours des grossesses pathologiques, où l'on supposait qu'intervenait un facteur hormonal, une exploration stéroïdique était mise en oeuvre, mais le dosage des 17 CS était, pour ainsi dire, mis à l'index.

Ces notions ont cependant été révisées : il semble, en effet, qu'il existe des variations des 17CS urinaires durant la grossesse; pour SELYE : légère élévation vers la fin de la grossesse; pour HAIN également; VENNING (180) par contre, utilisant la réaction de Pincus qui ne dose pas les 20 cétostéroïdes, ne note aucune modification; tel est également l'avis de COLLARD et de HEUSGHEN (35). Dans son rapport aux colloques sur la fonction lutéale (1954) L.G. HUIS int

VELD (86 a) a souligné que l'excrétion des 17 CS s'élève le 1^{er} et le 3^{ème} trimestre de 40 % environ; celle élévation semble en rapport avec l'excrétion élevée des prégnanones qui se retrouvent essentiellement, dans le clocher III.

BRET (24 b - c - d - g) a, semble-t-il, le premier attiré l'attention sur la possibilité de trouble de l'élimination androgénique au cours de la grossesse, l'hyperandrogénie pouvant être à l'origine d'un avortement spontané. Depuis, les publications sur ce sujet se sont multipliées, et il semble actuellement bien établi que l'existence d'un avortement spontané dans les antécédents d'une femme enceinte doit faire demander une exploration polystéroïdique (JAYLE) incluant le dosage des 17 CS (une valeur élevée de GBS₁₃ doit à elle seule évoquer une hyperandrogénie possible).

Déjà sur le plan expérimental, COURRIER avait montré l'effet abortif des androgènes chez la lapine et chez la rate, et souligné l'atténuation de la nocivité avec l'âge de la grossesse. Par ailleurs, A. CARTER, COHEN et SHORR (30 a) avaient mis l'accent sur "la fréquence évidente avec laquelle les grossesses suivent de peu l'arrêt du traitement androgénique". Il semble, d'après A. LAFFONT (103), que cet arrêt est suivi de la réapparition des troubles (qui ont nécessité ce traitement) et qu'au passage, il existe une phase d'équilibre propre au développement de la grossesse. Peut-être est-ce l'explication des grossesses succédant au traitement cortisonique des troubles des règles avec hyperandrogénie?

Dans la série d'observations que nous avons étudiées, nous avons trouvé 9 cas concernant des femmes ayant des 17 CS élevés et suivies pendant une grossesse. Certaines d'entre elles sont particulièrement instructives : nous les rapporterons.

Observation RAO... 26 ans : dans les antécédents, 2 avortements spontanés à 2 mois; cliniquement hypertrichose; 17 CS à 21,5 mgr par 24h. au cours d'une nouvelle grossesse; un traitement de cortisone est institué : la grossesse se déroule normalement. Cette observation entre dans le cadre des observations rapportées par BRET : 18 grossesses à terme sur 20 femmes ayant eu des avortements spontanés.

Observation RES.... B. 24 ans (cf. fin)

Cette observation montre bien que le traitement n'est intervenu aucunement dans le maintien de la grossesse, puisqu'il n'a pas été suivi. L'hyperandrogénie n'entraîne donc pas toujours l'avortement et ne doit pas être systématiquement combattue. J. GRASSET (72), sur 11 grossesses avec élévation des 17 CS, a vu la gestation évoluer 6 fois normalement.

Observation VIN... M.L. 36 ans (cf. fin)

L'interprétation de ce cas est malaisée : peut-on affirmer que la grossesse se soit maintenue grâce à la cortisone ? Certes, l'existence d'une métrorragie au 2ème mois pouvait faire penser à l'imminence d'un avortement en l'absence de tout traitement. Mais le taux des 17 CS s'est à peine modifié au cours de la grossesse : il est donc difficile de verser cette observation au bénéfice de la thérapeutique antian-drogénique et de rendre responsable l'hyperandrogénie de la métrorragie.

Dans le cadre de l'association grossesse et hyperandrogénie, diverses éventualités sont possibles :

1) Hyperandrogénie permanente, discrète ou intense, persistante ou s'exagérant lors d'une grossesse : c'est le cas le plus habituel.

2) Femme apparemment normale, qui à l'occasion d'une grossesse présente des manifestations d'hyperandrogénie : notre maître H.P. KLOTZ (98 f) a rapporté un tel cas terminé par un accouchement normal suivi de la régression de la virilisation. Pour expliquer ce type, l'hypothèse émise par J. BRET (24 c) paraît assez séduisante : il s'agirait de tendances androgéniques frustes s'extériorisant lors de la grossesse par suite de l'hypertrophie et de l'hyperplasie des surrénales sous l'action successive des gonadotrophines, puis des oestrogènes (VENNING a montré que ceux-ci avait un effet d'excitation des surrénales) L'origine placentaire de l'hyperandrogénie ne peut, cependant pas être formellement éliminée.

3) Cas paradoxaux de femmes présentant une élévation des 17 CS et qui, une fois enceinte, voient ce taux se normaliser; nous avons eu connaissance de tel cas. Nous ne saurions en donner une explication. Ils

doivent nous rendre modestes quant à l'interprétation des succès des différentes thérapeutiques. Ils expliquent, peut-être, le septicisme de J. VARANGOT (139 b).

Dernier problème : par quel mécanisme l'hyperandrogénie intervient-elle dans le déclenchement de l'avortement? Celui-ci peut évidemment être lié à une maladie ou à la mort du fœtus d'une part, à une atteinte de l'organisme maternel, en particulier contraction du muscle utérin d'autre part. Différentes hypothèses peuvent donc être soulevées :

1) Les androgènes agissent-ils directement sur l'oeuf? On peut se le demander puisque, nous l'avons vu, un cas de masculinisation fœtale a été rapporté par arrhénoblastome de la mère. (BRETNALL) (23).

2) Ou bien mettent-ils en jeu précocement le processus normal du travail? Certains auteurs, pensent, en effet que le travail se déclenche lorsque le taux des GBS₁₃ atteint une certaine valeur; or l'élévation des 17 CS se traduit également par une élévation des GBS₁₃ (JAYLE insiste à ce propos sur le rapport GBS₁₃/PG qui, supérieur à 2, traduirait l'hyperandrogénie). Cette hypothèse nous semblerait plausible pour expliquer certains accouchements prématurés; mais elle nous paraît peu séduisante lorsqu'il s'agit d'avortement, comme c'est le cas le plus fréquent : le taux des GBS est à ce moment bien loin de sa valeur au moment de l'accouchement.

3) Il est plus plausible de supposer que l'hyper 17 cétonurie détermine un trouble de l'équilibre hormonal cause de l'avortement, sans doute par insuffisance folliculinique relative. Le taux d'oestrogènes peut, d'ailleurs, être abaissé, ce qui a fait évoquer une déviation dans le métabolisme intermédiaire. Cette hypothèse pourrait expliquer le maintien de certaines grossesses avec hyperandrogénie, par la prescription d'oestrogènes. Telle l'observation suivante :

DUB... A.M. (cf. fin)

Signalons que pour J. GRASSET (72) "l'élévation du taux des 17 CS intervient surtout comme un facteur aggravant du pronostic en cas d'insuffisance hormonale concomitante lutéinique ou folliculinique".

TRAITEMENT

C'est essentiellement la cortisone ou ses dérivés, mais ce traitement ne doit guère être systématique puisque l'élévation des 17 CS n'est guère synonyme d'avortement.

Il semble préférable de la réserver aux cas où il existe des antécédents d'avortements spontanés avec taux élevé des 17 CS. Mais, dans ces cas, il faut mettre le traitement en oeuvre très précocement avant le 3ème mois. Il est souvent nécessaire d'associer un oestrogène de synthèse car la cortisone diminue souvent le taux des phénoistéroïdes.

J. BRET prescrit la cortisone aux doses quotidiennes dégressives de 100 mgr. 75 mgr. 50 et 25 mgr. par période de 10 jours; rappelons qu'il a obtenu 18 grossesses sur 20 femmes. Une de ses observations est particulièrement suggestive : il s'agit d'une femme ayant eu de nombreux avortements spontanés; un traitement cortisonique permet une grossesse normale; grossesse suivante, pas de traitement, avortement; nouvelle grossesse, cortisone, grossesse normale. Il semblerait abusif de considérer ces avortements comme liés au sexe foetal non précisé par l'auteur; le lien avec l'élévation des 17 CS et le traitement cortisonique semble bien plus logique.

On a soulevé la possibilité du rôle nocif de la cortisone sur le fœtus : existence de malformations congénitales chez le lapin (DE COSTA et ABELMAN) (4) mais aucun accident n'a encore été signalé chez la femme, lorsque les règles habituelles du traitement cortisonique sont suivies.

CHAPITRE III

HYPERPLASIES SURRENALES CONGENITALES

Les hyperplasies surrénales congénitales (HSC) réalisent un tableau pur d'hyperandrogénie actuellement bien étudié sur les différents plans, clinique, biologique, anatomo-pathologique et physio-pathologique.

WILKINS a largement contribué à élucider ce syndrome qui porte son nom et a institué la thérapeutique substitutive à la cortisone ou ses dérivés. Notre maître, le Professeur J. DECOURT a particulièrement étudié ce syndrome en France, surtout au point de vue biologique avec MF. JAYLE.

Si ce syndrome a actuellement la faveur du public médical, il n'est nullement de connaissance récente. APERT (5) en 1910 en colligeait une dizaine d'observations dans la littérature : en particulier l'une concernant une nouveau-née de 5 jours (KROKIEVITCH), et une remontant à 1865 (DE CRECCHIO). Cet auteur rapportait en même temps 4 observations présentant une "morphologie sexuelle congénitale anormale" en rapport avec des lésions surrénales développées dans les "derniers temps de la vie foetale et même la 1ère enfance". Mais sa physio-pathologie n'est élucidée que depuis peu, et depuis les articles de WILKINS (1950) (184 b - c - d - e) les publications se sont multipliées; JEUNE et CHARAT (52) ont retrouvé 113 observations en 1953. L'HSC est cependant 2 fois plus fréquente chez la fille que chez le garçon, peut-être parce qu'on sait mieux en faire le diagnostic.

Nous rapportons (cf. chapitre Observations) une observation caractéristique d'H.S.C. : enfant TOU... 3 ans et demi, particulièrement intéressante par l'hystérogaphie qui a pu être faite (A.NETTER).

ASPECTS CLINIQUES

Sont essentiellement fonction de la date de survenue du trouble.

1) L'aspect le plus typique est réalisé quand l'HSC survient à une période où le sinus urogénital n'est pas encore différencié alors que les canaux de Wolff ont déjà régressé, c'est à dire avant le 5ème mois mais après la 11 ou 12ème semaine (stades 162mm et 63mm du développement embryonnaire). Il se caractérise alors par des manifestations hyperandrogéniques avec anomalies des voies génitales, réalisant un pseudo-hermaphrodisme gynandroïde.

Sur le plan clinique, l'enfant, prise bien souvent pour un garçon, est vue en général pour sa grande taille, une pilosité pubienne d'apparition précoce

ou une voix grave, tous signes qui intriguent et inquiètent les parents.

A l'examen bien conduit, on est frappé par l'aspect des organes génitaux : le clitoris est nettement hypertrophié, ressemblant à s'y méprendre à un pénis hypospade, d'autant que les grandes lèvres volumineuses donnent l'impression d'un scrotum; les petites lèvres sont, par contre, atrophiques. Cependant au niveau du soi-disant scrotum existe une dépression, et sous le clitoris un orifice qui n'est, comme le montre le cathétérisme, que l'aboutissement du sinus uro-génital encore persistant. Une injection lipidolée objectiverait, d'ailleurs, un canal assez court de 1/2 cm au fond duquel s'ouvrent l'urètre et un vagin atrésique, avec parfois l'image d'un utérus et de trompes atrophiques. Les ovaires le sont également.

Les malformations génitales peuvent, en fait, présenter divers aspects qui, d'après WILKINS(184.a) sont

- sinus de petite taille, le plus fréquent
- large sinus simulant un vagin
- vagin fermé, sans communication avec l'urètre
- existence d'un urètre pénien avec communication vaginale, rare.

3) Lorsque l'hyperplasie surrénale se développe après le 5ème mois de la vie embryonnaire, c'est à dire après la différenciation du sinus uro-génital, la seule anomalie génitale ne peut être qu'une hypertrophie clitoridienne. Le diagnostic est alors difficile avec l'hyperandrogénie acquise de la 1ère enfance, témoin l'observation que nous rapportons (cf. fin)

3) En dehors de ces malformations génitales, et lorsqu'un traitement n'a pas été prescrit précocement, on voit progressivement se développer des signes traduisant l'imprégnation androgénique : la voix est grave, la musculature excessive, le clitoris peut être le siège d'érections, il existe une pigmentation des organes génitaux; la pilosité apparaît vers la 2 - 3ème année, débute au pubis, puis s'accuse et s'étend aux régions de pilosité masculine : il peut exister une véritable hypertrichose et même de la barbe. Le morphogramme objective la brachyskelie et la petite taille de ces su

jets lorsqu'ils atteignent un âge para-pubertaire (DECOURT) (42 b), cette petite taille définitive est précédée d'une croissance excessive avec soudure précoce des cartilages de conjugaison. Notre maître J. DECOURT a montré avec G. PANKOW (42 o) l'aspect particulier de la base du crâne due à l'ossification prématurée : brièveté de la base antérieure et du clivus, ascension insuffisante de la selle turcique, défaut de fermeture de l'angle sphénoïde-clivique. Enfin, les stigmates proprement féminins font défaut : les seins restent impubères, le tractus génital ne se développe pas, il existe une aménorrhée primaire. Le diagnostic chromosomique du sexe montre bien qu'il s'agit d'un sujet de sexe génétique féminin.

4) L'HSC peut s'associer à :

a) *Un syndrome d'insuffisance surrénale* : Syndrome de DEBRE-FIBIGER (40). C'est en règle, de façon précoce, presque aussitôt après la naissance que se manifeste ce syndrome; 2 tableaux cliniques peuvent être réalisés dont la méconnaissance entraîne une mort rapide.

- soit accidents suraigus, évoquant un Addisonien en poussée : vomissements, collapsus, hypothermie, déshydratation

- soit accidents subaigus d'installation progressive aboutissant à une dénutrition marquée consécutive à des vomissements répétés, évoquant la sténose pylorique congénitale

L'existence d'un tel syndrome nécessite un traitement d'urgence sur lequel nous reviendrons; mais le diagnostic est difficile : l'existence de malformations génitales mettent sur la voie chez la fille. Remarquons que ce syndrome est peu fréquent dans le sexe féminin.

b) *Une hypertension artérielle* : bien plus rare; WILKINS (184 e) en a rapporté 2 cas de gros intérêt pathogénique.

c) *Une hypoglycémie* : HUMBLET (87) et col. ont rapporté un cas de pseudo-hermaphroditisme avec trouble du métabolisme minéral et hypoglycémie à 0gr.28 par litre.

5) Il faut souligner la fréquence des formes familiales réalisant souvent des types différents.

ASPECT BIOLOGIQUE

Il est intéressant d'étudier avec soin le syndrome biologique de l'HSC, car il permet de mieux comprendre la pathogénie qui semble actuellement éclairée

On trouve essentiellement une excrétion accrue des stéroïdes androgènes :

- les 17 CS sont nettement augmentés dès la naissance : 5 à 10 mgr. en moyenne, alors qu'il n'en existe habituellement bien moins d'1mgr.; et augmentent davantage avec l'âge : J. DECOURT a rapporté un cas de pseudo-hermaphrodisme de 12 ans et demi avec un chiffre de 17 CS à 86 mgr./24h. (SIM...). Sont intéressés les clochers III, IV et V du chromatogramme.

- les stéroïdes neutres totaux sont encore plus élevés (J. DECOURT et MF. JAYLE) (422) dans leurs deux fractions.

- . les GBS 13 (fraction glycuco-conjuguée)
- . les SBS 11 (fraction sulfo-conjuguée)

- la fraction acéto-précipitable des GBS 13 ou fraction P(L)G est singulièrement élevée : ceci est essentiellement dû à l'existence dans cette fraction de prégnanetriol, forme d'élimination de la 17 hydroxy-progestérone, et spécifique, semble-t-il de l'H.S.C.

Les corticoïdes réducteurs (réaction de PORTER et SILBER) qui sont les métabolites de l'hydrocortisone sont à un taux subnormal ou même bas; par contre, le chiffre des corticoïdes totaux est variable (réaction de GORNALL). Nous verrons l'intérêt de ces faits lors de la discussion pathogénique.

Les oestrogènes sont élevés, mais souvent normaux.

Dans le syndrome de DEBRE-FIBIGER existe un syndrome électrolytique de type addisonien :

- dans le sang : hyponatrémie, hypochlorémie, hyperkaliémie (9 à 10 m Equ.)
- dans les urines : fuite du chlore et du sodium
- acidose métabolique

En réalité, ce syndrome biologique, pour caractéristique qu'il soit, a bien moins de valeur que

les épreuves dynamiques d'exploration : stimulation, freination des surrénales.

1) La Stimulation par l'ACTH met bien en évidence le déséquilibre de la fonction surrénale sur les deux plans quantitatifs et qualitatifs. Sous l'effet de l'ACTH (nous ne reviendrons pas sur la technique de l'épreuve).

- les 17 CS s'élèvent
- les GBS 13 aussi, plus nettement
- et surtout le prégnanétriol sous forme de PLG
- par contre les corticoïdes :
 - . réducteurs ne sont pas modifiés ou s'élèvent de façon non significative.
 - . totaux sont influencés de manière variable soit absence de réponse, soit réponse normale.

2) La Freination Cortisonique doit être, nous l'avons dit, couplée avec la précédente. La cortisone réalise, à la fois, la meilleure épreuve diagnostique et la thérapeutique. Sous son action, l'ensemble du syndrome biologique se normalise :

- les 17CS reviennent à un taux normal pour l'âge; il est intéressant de demander un fractionnement ou une chromatographie quand le taux n'est pas franchement abaissé, car une partie de la cortisone de l'épreuve s'élimine sous forme de 17 CS (C. ou VI + VII) et risque de masquer un abaissement significatif. Notons, toutefois, qu'on retrouve sous cette forme un chiffre de cortisone nettement inférieur à celui qu'on aurait pu présumer.

- normalisation des stéroïdes neutres totaux et de PLG.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les deux surrénales sont augmentées de volume et de poids (10 à 35 gr.) alors que normalement moins de 8 grammes). Elles revêtent un aspect cérébriforme, de nombreux sillons se dessinant sur leur surface irrégulière. Le parenchyme est de teinte brunâtre. La médullaire est le plus souvent normale, parfois réduite.

L'hyperplasie prédomine sur la zone réticulée:

cellules polyédriques à cytoplasme granuleux éosinophile renfermant peu de lipides et peu de vacuoles, celles-ci sont riches en grains fuschinophiles, support, pour certains, de la sécrétion androgénique.

Enfin si l'on admet communément que la glomérulaire est constamment atrophiée et aplasiée, on discute sur l'hyperplasie de la fasciculée. (BERNHEIM - JEUNE ZUELZER)

L'étude des ovaires au cours de l'HSC n'a pas retenue l'attention de nombreux auteurs; aussi nous semble-t-il intéressant de rappeler l'observation de C. HOOFT (85) et col. qui trouvèrent une "hyperplasie modulaire considérable des cellules sympathicotropes du hile de l'ovaire".

PHYSIO PATHOLOGIE

Les manifestations de l'H.S.C. tant cliniques que biologiques, semblent sous la dépendance d'une impossibilité de synthèse de l'hydrocortisone (composé F de KENDALL, 17 hydroxy-corticostérone) par les surrénales.

Rappelons brièvement, que cette hormone est normalement synthétisée par la cortico-surrénale à partir du cholestérol sous l'influence de l'ACTH en passant par les stades successifs suivants : (cf. schéma)

- Δ^5 pregnenolone
- progestérone (qui subit une hydroxylation en 17)
- 17 hydroxyprogestérone (nouvelle hydroxylation en 21)
- composé S (hydroxylation en 11)
- hydrocortisone.

Ces hydroxylations successives s'effectuent grâce à des enzymes.

Dans l'HSC, il existerait, selon JAILER, (896) un blocage de la conversion de 17 hydroxy-progestérone en hydrocortisone par suite d'un défaut enzymatique congénitale des hydroxylases permettant la fixation d'un groupement hydroxyle en 11 et/ou 21.

L'arrêt métabolique entraîne l'accumulation de 17 hydroxy-progestérone qui s'élimine sous forme de prégnanetriol et de 17 CS neutres (androstérone, étiocholanolone, 3 hydroxy-prégnane 20 one, 17 hydroxy-prégnanolone).

L'absence d'hydrocortisone est responsable d'une hyperproduction de corticostimuline qui tend à augmenter la quantité de 17 hydroxy-progestérone. Pour JAILER, ce dernier serait responsable des signes de virilisation par élévation des androgènes endogènes. BARTTER (11), par contre, pensait que la virilisation était la conséquence de l'augmentation directe des androgènes surréniaux par l'ACTH en excès.

Dés arguments ont été apportés à l'appui de cette théorie :

- SYDNOR, SAYERS, et col (173) ont trouvé de l'ACTH dans le sang circulant d'enfant ayant une HCS; par une technique qui, habituellement ne retrouve pas d'ACTH.

- EBERLEIN et BONGIOVANNI (52) n'ont pu mettre en évidence, dans un cas d'HSC avec hyper TA, de métabolites oxygénés en C 11

- L'excrétion urinaire excessive de prégnanetriol peut être supprimée par l'administration de cortisone.

Cette théorie enzymatique explique clairement le syndrome biologique : en particulier l'élévation des 17 CS et du prégnanetriol, et absence de réponse des corticoïdes réducteurs à l'ACTH. La réponse des corticoïdes totaux dépend du type de la déficience enzymatique.

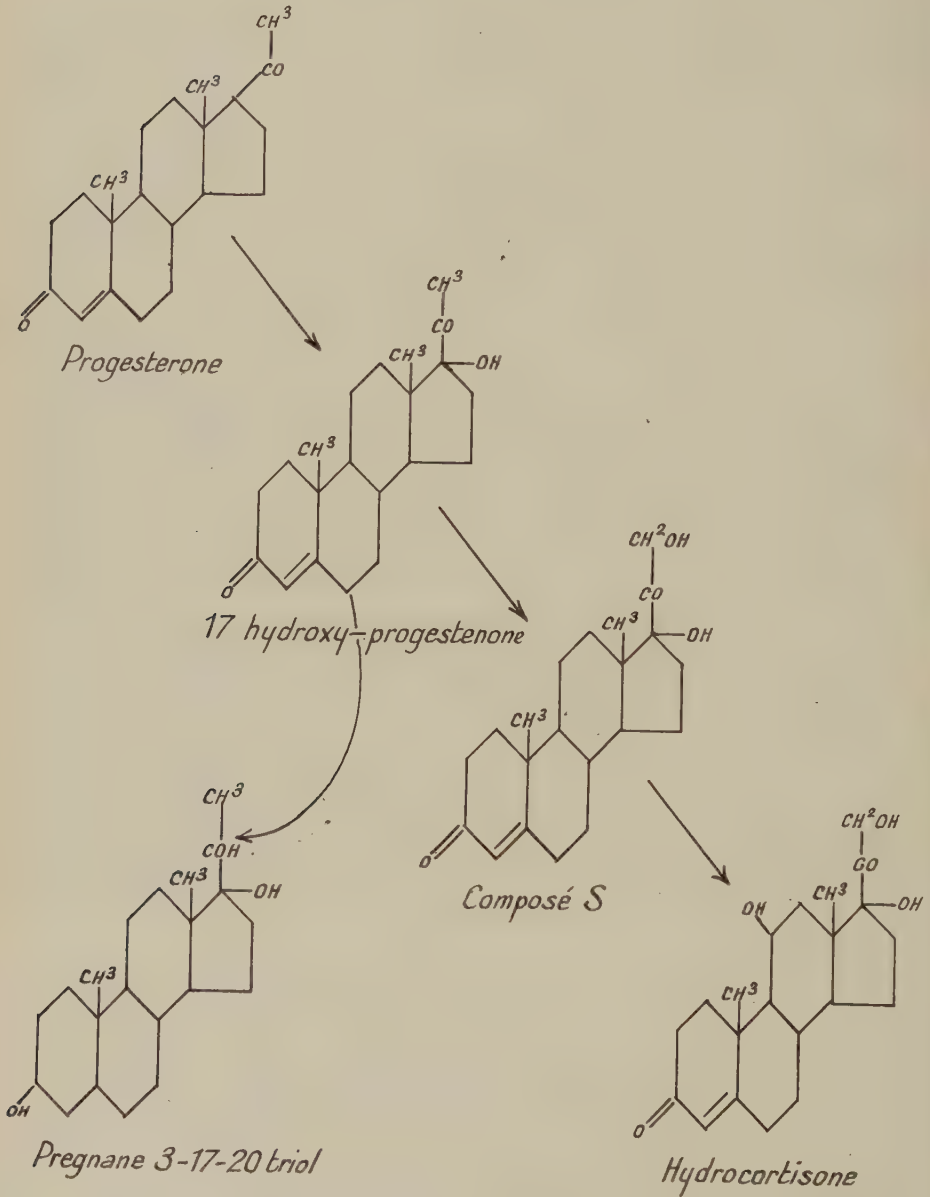
Signalons que DORFMAN (486) a soulevé l'hypothèse que la virilisation serait en rapport avec de grosses quantités d'androgènes à C 19 synthétisés par les surrénales à partir du cholestérol et non par déviation métabolique des précurseurs à C 21.

FORMES CLINIQUES -

1) *Le syndrome de DEBRE-FIBIGER*

Le syndrome biologique étant le même qu'au cours de l'insuffisance surrénale, on avait d'abord cru

HYPERPLASIE SURRÉNALE CONGÉNITALE (physio-pathologie)



pouvoir l'expliquer par l'atrophie de la zone glomérulaire, réduisant la sécrétion des hormones minérales. Cependant certains auteurs (WILKINS et LEWIS notamment) ont soulevé l'hypothèse d'une formation par la surrénale pathologique de stéroïdes augmentant l'élimination urinaire des électrolytes. Une telle hormone aurait été isolée tout récemment.

2) *L'hypertension artérielle* est rapportée à l'excès de DOCA dans l'observation citée d'Eberlein et Bongiovanni.

TRAITEMENT

Nous passerons sous silence les différents traitements proposés jusqu'à ces derniers temps pour nous en tenir à celui étudié par WILKINS et ses col., c'est à dire la cortisone ou ses dérivés.

Cette thérapeutique est purement substitutive puisqu'elle remplace le composé F. non synthétisable; elle permet, par conséquent, de rétablir des relations normales. Elle doit être poursuivie indéfiniment; un certain recul permet de penser qu'elle n'entraîne aucun inconvénient.

Conduite du traitement

Phase d'Attaque : on prescrit de la cortisone IM à raison d'une injection quotidienne, dont la quantité varie avec l'âge : 25 mgr. chez le nourrisson, 50 mgr. chez l'enfant, 100 mgr. chez l'adulte. Ces injections sont poursuivies jusqu'à normalisation (pour l'âge) des 17 CS et des GBS 13; ces résultats sont, en règle, obtenus très rapidement en quelques jours.

La cortisone peut être administrée oralement mais son efficacité est moins certaine. On peut la remplacer par de la Δ cortisone per os à raison de 15- 20 mgr. par jour.

On diminue alors rapidement les doses, en cherchant la plus faible dose compatible avec un taux normal de 17 CS et de GBS 13 et en surveillant les points d'ossification : en général 75 mgr. de cortisone IM tous les 3 jours est suffisant. On peut avantageusement prescrire de la Δ cortisone par voie orale.

Cette dose doit être poursuivie indéfiniment.

Mais qui traiter ?

Théoriquement toutes les HSC.

Mais pratiquement, il faut se baser sur l'âge et la condition psychique du sujet.

Avant 3 ans : le traitement substitutif s'impose.

Après 3 ans et en particulier après l'âge de la puberté, il faut attribuer une importance majeure à la condition psychique du sujet, d'où la nécessité d'une étude psychologique complète.

- Si la condition est féminine : cortisonothérapie indispensable associée à des interventions plastiques en leur temps : amputation du clitoris, néo-vagin.

- Si la condition est masculine : il faut s'abstenir (J.G. HAMPSON et col) (81); l'hypersécrétion androgénique persistante continue à diriger leur mentalité et leur apparence physique vers le type masculin.

En cas de troubles électrolytiques (syndrome de DEBRE FIBIGER) il faut prescrire d'abord 4 à 6 gr. de ClNa par jour, puis la cortisone pour obtenir la normalisation des 17 CS. Celle-ci obtenue, on déterminera la quantité de DOCA quotidienne nécessaire pour rétablir le bilan électrolytique; on peut envisager l'implantation de pellets (WILKINS, BONGIOVANNI et col.) (184 b)

La survenue de crises aiguës impose de fortes doses de cortisone associées à de la DOCA et à du sérum physiologique.

L'existence d'hypertension artérielle ne contre-indique pas, bien au contraire, la thérapeutique cortisonique.

Les Résultats de la cortisonothérapie sont en règle, excellents.

D'abord sur le plan biologique :

- chute des 17 CS et des androgènes biologiquement actifs

- normalisation des-GBS 13 et SBS 11 (J. DECOURT - MF JAYLE)

- taux de PLG réduit souvent à l'état de traces.
- peu de modifications électrolytiques.

Ensuite sur le plan clinique :

- régression du syndrome de virilisation, mais la voix est peu modifiée

- la croissance dépend de l'âge auquel a été commencé le traitement : avant 2 ans, l'absence de soudure des cartilages de conjugaison permet, en règle, le développement adulte; de 2 à 6 ans, l'âge osseux est en général très avancé et les possibilités de croissance sont très limitées; après 7 ans la soudure est fréquente (WILKINS et col.)

- apparition de signes de féminisation, en rapport avec l'âge osseux plutôt qu'avec l'âge réel : développement des seins, survenue des règles, possibilité de grossesse. Il est remarquable que lorsque le traitement est commencée chez une fille dont l'âge osseux est de 12, 13 ans, on obtient un développement spectaculaire des caractères sexuels féminins.

- régularisation de l'hypertension artérielle quand elle existe.

Comment expliquer la survenue des règles?

Dans l'HSC, l'excès d'androgènes et d'oestrogènes empêche la sécrétion de FSH d'où aménorrhée.

La cortisone freine l'ACTH, régularise le taux d'androgènes et d'oestrogènes d'où levée de l'inhibition de F.S.H., stimulation des gonades et règles.

Notre maître J. DECOURT n'a cependant pas noté ces variations de FSH.

CHAPITRE IV

SYNDROME DE VIRILISATION

CHEZ L'ADULTE

Les hypersecrétions androgènes chez la femme: peuvent survenir après la puberté. Elles posent alors

des problèmes bien plus délicats, tant sur le plan diagnostique que sur le plan physio-pathologique, que les hyperplasies surrénales congénitales, cause majeure si-non exclusive des hyperandrogénies survenant pendant la vie foetale.

ASPECT CLINIQUE

Le syndrome de virilisation au complet se traduit par une masculinisation des caractères sexuels secondaires et une suppression de beaucoup de traits féminins.

L'hirsutisme constitue la manifestation la plus précoce : les poils, en effet, non seulement, deviennent plus abondants, mais aussi apparaissent dans les zones dites de pilosité masculine : le triangle pubien s'élargit en losange à sommet ombilical; la face se recouvre de moustache, barbe et favoris plus ou moins fournis, mais toujours plus nette chez les brunes; la pilosité fait son apparition entre les seins et autour des aréoles; les membres participent également au processus.

Nous en rapprocherons la perte des cheveux, surtout au niveau du récessus temporal, caractère bien masculin.

Les règles se perturbent: spanioménorrhée ou aménorrhée, mais comme nous l'avons souligné, cela est loin d'être un élément constant.

Par ailleurs il faut signaler :

- les modifications de la voix qui devient plus grave
- l'hypertrophie du clitoris, qui est sous la dépendance des androgènes, de même que les grandes lèvres qui deviennent plus sombre; il contraste avec l'atrophie de l'utérus et des ovaires.
- l'atrophie de la poitrine, mais souvent seins volumineux
- l'augmentation de la masse musculaire, remarquons que le morphogramme, objective une certaine conservation de l'aspect féminin (J. Decourt) (42m) virilisme sans hypogynisme.
- les modifications de la libido, les tendances homosexuelles ne sont pas rares.

Il est à peine nécessaire de préciser que le syndrome est rarement au complet; fréquents sont les cas où la virilisation se traduit uniquement par les modifications pilaires : c'est le virilisme pilaire. Plutôt que d'en faire une étude séparée, nous l'intégrerons dans ce chapitre, en ne nous cachant pas que cette manière de faire est particulièrement critiquable.

SUR LE PLAN BIOLOGIQUE

Nous retiendrons seulement les cas qui s'accompagnent d'un trouble de l'élimination hormonale : essentiellement élévation de l'excrétion des 17 CS urinaires, mais aussi modification de ses différentes fractions, ou ce qui semble plus fréquent, élévation des SBS 11. (sulfates butylo-solubles).

JAYLE définit l'hyperandrogénie par un taux de 17 CS supérieur à 12 mgr/24h. ou un rapport 17 CS/créatinine supérieur à 9

PROBLEME ETIOLOGIQUE.

Ce syndrome de virilisation avec perturbations hormonales est évidemment en rapport direct avec une perturbation surrénalienne ou ovarienne, puisque ce sont les 2 seules glandes qui, chez la femme, sécrètent des androgènes : l'hypophyse, en particulier, ne semble pas pouvoir être directement cause de virilisme (dans l'acromégalie, par exemple, l'hirsutisme, qui n'est pas rare, serait lié à une hyperplasie surrénale - J. DECOURT et col.) (42 1).

Une restriction s'impose, cependant, et elle est de valeur : malgré l'existence d'un trouble hormonal, il peut y avoir une intrication de différents facteurs dont certains nous échappent vraisemblablement (facteur racial; trouble dit de la réceptivité mais qui cache, peut-être notre ignorance), intrication qui rend bien schématique l'étude que nous allons envisager.

1) La Surrénale est en cause, qu'il s'agisse d'une hyperplasie ou d'une tumeur, ou même d'une simple hyperactivité androgénique.

C'est le syndrome d'APERT-GALAIS (5) (62) réalisant un virilisme pur sans perturbation métabolique.

L'examen clinique est pratiquement négatif : l'obésité est peu fréquente, il n'y a pas de vergetures, la TA est normale, aucune masse ovarienne n'est perceptible, tout au plus une tuméfaction lombaire, bien rare, mais de grosse valeur quand elle existe.

Cette négativité même de l'examen clinique, la fréquence de cycles menstruels non perturbés plaident pour l'origine surrénale.

Le syndrome biologique des virilismes surrénaliens tardifs a été peu et mal étudié; la plupart des travaux portant sur le syndrome génito-surrénal n'envisage que le problème des hyperplasies congénitales, et laisse à l'ombre celui qui nous intéresse. D'une série d'observations retrouvées dans la littérature, de deux observations que nous rapportons et que nous avons suivies dans le service du P. GILBERT DREYFUS, on peut envisager le syndrome biologique suivant :

- les 17 CS sont élevés mais modérément (12,8 et 19,9 dans nos cas); des chiffres très élevés sont en faveur d'une tumeur.

- la chromatographie ou le fractionnement des 17 CS donne des résultats non univoques : la prédominance peut intéresser aussi bien A que B (dans nos cas : BIT... élévation de B, PAS... : élévation de A et B); dans un cas rapporté par notre maître GILBERT-DREYFUS, en 1954, la fraction A. était seule élevée (17 CS 16 mgr./24 h - A : 12,4 - B : 2,4 - C : 3). GUINET (78h) et col. ont récemment rapporté un cas où les clochers II, III, VI et VII étaient élevés à l'exclusion des clochers IV et V. Il ne semble donc pas que l'on puisse tirer une indication de valeur du fractionnement. Cependant, son intérêt n'est guère négligeable car il permettra de mieux comprendre le problème physio-pathologique, lorsque plus d'observations auront été publiées.

- l'élévation notable de déhydroisoandrosterone (réaction de Patterson positive) doit faire suspecter une tumeur maligne. Des cas d'adénomes bénins, ont, toutefois, été rapportés avec grosse élévation de 17 CS et prédominance de DHIA : 3 observations de KEPLER (97) et col. : 800 mgr - 857 - 1005 mgr/24h.; 1 observation de MILLER DE PAIVA (125) et Col. : 720 mgr.

- les GBS 13 sont, quasi constamment, élevés

(dans deux observations de DECOURT : 22,5 mgr. et 26mgr; dans l'observation de GILBERT DREYFUS, ci-dessus mentionnée : 24 mgr.; PAS... 32,2 mgr/24h). "Les stéroïdes androgéniques non cétogéniques en C 17 sont considérablement élevés chez les femmes atteintes de virilisme surrénal" (J. DECOURT) (42 m).

- Les SBS II seraient parfois révélateurs (JAYLE)

Cet aspect biologique semble donc rapprocher le virilisme surrénalien de l'adulte du virilisme foetal (hyperplasie surrénale congénitale). Cependant, le reste de l'exploration apporte des résultats discordants.

- les corticoïdes sont en général normaux, de toute façon ne sont pas abaissés : BIT... 2,02 mgr/24h (méthode donnant des valeurs normales entre 1 et 1,50 mgr); PAS... : 4,3 mgr/24h (méthode PORTER et SILBER)

- surtout la fraction PLG n'est guère élevée : il ne semble donc pas exister de prégnanetriol, forme d'élimination de la 17 OH progestérone dans les urines. Mais tout récemment, JAYLE (90 e), dans une conférence faite à l'hôpital BROCA, dit avoir identifié du prégnanetriol à doses significatives dans les urines de 2 malades présentant une hyperplasie surrénale acquise : nous n'avons, malheureusement, pas encore eu connaissance de ces observations.

Les épreuves dynamiques, au cours d'un syndrome de virilisation, revêtent, comme nous y avons insisté, une valeur de premier plan tant pour le diagnostic de siège de l'hyperandrogénie, et le type de l'atteinte surrénale que pour une meilleure compréhension du problème physio-pathologique.

- L'épreuve de freination à la cortisone est essentielle: "L'analyse fractionnée des 17 CS a moins d'intérêt pour le diagnostic du syndrome surréno-génital, qu'un simple dosage global des 17 CS avant et pendant l'administration de cortisone" (HUIS in't VELD) (86 b). Pour la plupart des auteurs, une chute à la normale des 17 CS sous cortisone signe non seulement l'atteinte de la surrénale, mais aussi l'hyperplasie. Nous avons vu ou verrons au cours de cette étude ce qu'il y a de critiquable dans cette conception : possibilité d'affection ovarienne guérie par la cortisone. (A. NETTER; troubles des règles avec hyperandrogénie), possibilité

de tumeur bien que les 17 CS soient freinés par la cortisone (cas de BERNHEIN-WERTHEIMER-GUINET-FRANCOIS et SUTET : taux passant de 230 mgr/24h. à 150 mgr)(16).

- la perfusion d'ACTH entraîne une élévation significative des 17 CS lorsqu'il s'agit d'une hyperplasie surrénale, mais également des corticoïdes, la fraction PLG étant peu modifiée (ce qui distingue encore les hyperplasies surrénales congénitales et acquises). Mais la encore l'absence de réponse ne permet pas d'éliminer l'hyperplasie; elle peut signifier que la capacité de sécrétion de la surrénale était à son maximum : dans ce cas, il est intéressant d'étudier le rapport 11 oxy / 11 désoxy : les 11 oxy s'élèvent, mais pas les 11 désoxy par exemple (observation de A. KAP-PAS (95) et col.) : En pratique, cependant, une réponse négative doit évoquer une tumeur surrénale, l'origine ovarienne étant éliminée. Il est particulièrement intéressant d'étudier comparativement les 2 rapports R₁ (17 CS corticoïdes dosés par méthode de Porter-Silber) et R₂ (rapport des 2 augmentations après ACTH), afin de mettre en évidence une dissociation possible des réponses surrénaliennes (J. DECOURT) (42 k).

En dehors de cette exploration biologique, il faut mettre en jeu les méthodes de recherche d'une tumeur surrénale; c'est le même problème que pour le syndrome de Cushing. Une image de grosse surrénale unilatérale signe pratiquement la tumeur surrénale, laquelle s'accompagne souvent d'une atrophie controlatérale.

Pathogénie du virilisme surrénal tardif

On serait tenté de rapprocher cette pathogénie de celle du syndrome de WILKINS (HSC), mais, comme nous l'avons signalé, le taux normal des corticoïdes et leur réponse à l'ACTH, surtout l'absence probable de pregnanetriol (contestée par JAYLE) plaident contre un processus enzymatique. Dans nos observations, sous l'effet de l'ACTH, la cortisonurie s'éleva de 2,02mgr. à 3,50 (BIT...) et de 4mgr à 16 (PAS...).

Il est difficile d'aller plus loin dans la pathogénie de ce virilisme. La diversité des métabolites retrouvés dans les urines est plutôt en faveur d'un trouble fonctionnel hypophysaire primitif (?).

Nous évoquerons avec ce virilisme surrénal, le problème de la virilisation des femmes, acromégales qui n'est pas rare, et que notre maître J. DECOURT (42 1) a particulièrement étudié. Dans la majorité des cas, il existe une augmentation des 17 CS, des GBS 13 et de phénoïstéroïdes; le taux des corticoïdes est par contre variable : faible, normal ou élevé. La perfusion d'ACTH entraîne une réponse proportionnellement plus forte pour les androgènes que pour les corticoïdes. Il existe donc un hypercorticisme souvent dissocié. DECOURT, pour expliquer cette dissociation, a soulevé l'hypothèse d'une hypersecrétion de LH par l'adénome éosinophile, mais elle lui paraît peu probable.

Il est d'ailleurs vraisemblable que le virilisme surrénal, qu'il soit isolé ou associé à une acromégalie, reconnaît les mêmes processus.

2) L'Ovaire est en cause

C'est le problème des

- tumeurs virilisantes de l'ovaire
- syndrome de STEIN-LEVENTHAL

étudiés par ailleurs.

3) Nous pensons que sur le plan essentiellement pratique, l'exploration d'une femme, présentant un syndrome de virilisation ou un simple hirsutisme avec élévation isolée des 17 CS, peut être conduite de la manière suivante :

Epreuve à la cortisone ou ses dérivés :

- si freination : hyperplasie surrénale (réserve faite d'un taux très élevé de 17 CS) probable.
- pas d'action de la cortisone : mettre en oeuvre coelioscopie et rétropneumopéritoine, qui donneront en règle la solution du problème.

Mais, parfois on n'obtient aucun renseignement valable; c'est dans ces cas, pensons-nous, qu'auront de l'intérêt l'étude fractionnée des 17 CS et surtout les épreuves dynamiques d'exploration.

Ceci, n'a, soulignons-le, que l'intérêt d'un schéma; nous ne nous cachons absolument pas la complexité du problème, l'intrication possible d'un facteur surrénal et ovarien : nous rapportons en particulier, un cas qui, sur la foi des épreuves biologiques avait

été étiqueté hyperplasie surrénale et qui s'est révélé être, à la coelioscopie, un syndrome de Stein-Leventhal.

Il ne faut pas méconnaître également la possibilité d'une atteinte centrale à l'origine d'un syndrome de virilisation : les résultats de l'encéphalographie gazeuse en font foi (Gilbert-Dreyfus) (682). Dans ce cas le syndrome peut être en rapport avec un trouble hormonal et se ramène aux cas précédents, ou être en rapport avec un trouble de la réceptivité d'origine centrale et déborde alors le cadre de cette étude.

CHAPITRE V

TUMEURS VIRILISANTES DE L'OVAIRE

Les tumeurs virilisantes de l'ovaire ont fait récemment l'objet d'un remarquable travail d'ensemble. (thèse P. MATHET 1954) (118) où sont rassemblés l'ensemble de ces tumeurs publiées jusqu'en fin 1953. L'existence de telles tumeurs prouve la possibilité de sécrétion androgène par les ovaires.

Nous évoquerons successivement le syndrome clinique réalisé par ces tumeurs, les caractères histologiques, le syndrome biologique et la pathogénie.

I.- LE SYNDROME CLINIQUE

C'est essentiellement un syndrome de virilisation sur lequel nous ne reviendrons pas (hirsutisme, aménorrhée, atrophie des seins...); syndrome de survenue, en règle, post-pubertaire.

Le diagnostic est essentiellement posé sur l'examen gynécologique qui révèle une tuméfaction ovarienne unilatérale. Celle-ci peut être objective, en cas d'adiposité, par la coelioscopie.

Ces derniers temps, l'exploration hormonale a permis d'incriminer l'ovaire dans des syndromes de virilisation.

2.- L'ASPECT HISTOLOGIQUE

Nous suivrons la classification de P.MATHET.

a) *Les arrhénoblastomes*

La 1ère observation fut rapportée par PICK (1905) sous le nom d'adénome tubulaire et considérée comme provenant des constituants masculins de l'ovaire. Le nom d'arrhénoblastome, dû à R. MEYER date de 1931. Dans sa thèse, P. MATHET, n'a rapporté que 159 cas, c'est à dire que cette tumeur n'est guère fréquente. Il semble cependant que ces cas deviennent plus nombreux.

L'arrhénoblastome est en règle unilatéral et survient durant la période d'activité génitale, en général avant 30 ans; pratiquement jamais avant la puberté (cas récent de LEVESQUE (109) et col. 1953). Signalons la survenue d'un arrhénoblastome au cours d'une grossesse, intéressant car la femme accoucha d'une fille présentant un pseudo-hermaphrodite (BRETNALL (23) 1945).

Le tissu prend un aspect évoquant le testicule : cellules grandes, riches en cholestérides, ressemblant fort aux cellules interstitielles de LEYDIG du testicule. Parfois, il s'agit d'un adénome tubulaire ressemblant à un testicule cryptorchide; parfois seule la présence de quelques tubules atypiques peut évoquer le diagnostic.

Certains ont rapporté l'existence de cellules typiques de la granulosa dans la tumeur même (gynandroblastome - MECHLER et BLACK 1943 - HOBBS 1949).

b) *Les tumeurs virilisantes à cellules lipidiques*

engloberaient l'ensemble des autres tumeurs virilisantes : tumeurs à cellules de LEYDIG (9 cas surs), tumeurs dues à des restes surrénaux, tumeurs lutéiniques. P.MATHET en a retrouvé 46 cas en tout. Ces tumeurs se caractériseraient par l'existence de grandes cellules polygonales remplies de graisse.

Dans les tumeurs à cellules de LEYDIG, la tumeur est essentiellement formée de cellules du hile de l'ovaire (BERGER (15) 1923), cellules sympathicotropes qui sont pratiquement indifférenciables des cellules de LEYDIG du testicule. Il peut être difficile de dis-

tinguer ces tumeurs de celles dues à des restes surréniaux : la recherche de cristaux de REINKE dans le cytoplasme prend, dans ce cas, une grosse valeur.

Parfois, il s'agit, non pas de tumeur, mais d'hyperplasie (STERNBERG (171 a) - TALIAFERRO).

L'existence de tumeur à partir de restes surréniaux se conçoit du fait des relations embryologiques intimes des surrénales et des gonades. Histologiquement on ne peut les distinguer des lutéomes, c'est dire l'importance du contexte clinique, les lutéomes entraînant une féminisation. Remarquons que certains auteurs nient cependant, la possibilité d'inclusion surrénalienne dans l'ovaire.

3.- L'ASPECT HORMONAL

Cette partie est la plus intéressante, en ce qui concerne notre étude, aussi y insisterons nous. Cet aspect a, cependant, été peu étudié.

Signalons seulement que les oestrogènes sont en général abaissés, parfois élevés, que la FSH est basse, pour nous arrêter à l'étude des 17 céstéroïdes.

a) Le dosage global des 17 CS

Théoriquement, on devrait penser trouver constamment une élévation des 17 CS; or il n'en est rien, ce qui montre bien, une fois de plus, que les 17 CS ne sont pas le reflet parfait de l'androgénie.

Sur les 17 cas d'arrhénoblastomes rapportés par P. MATHET les 17 CS étaient supérieurs à 12 mgr. 10 fois (maximum : femme de 23 ans; 85 mgr - MIECHI 1952); mais 7 fois, soit dans 41 % des cas, les 17 CS étaient éliminés à un taux normal et même bas (excrétion minimum : 3,9 mgr/24h. MALLORY 1941).

Sur 16 cas, de tumeurs virilisantes à cellules lipidiques avec dosage des 17 CS, P. MATHET trouve 11 fois des chiffres dépassant 12 mgr. (en règle, chiffres plus élevés que dans les arrhénoblastomes; maximum 257 mgr/24h - SA SCHOCKAERT 1951); mais 5 fois des chiffres normaux (minimum 6 mgr).

Ces faits s'opposent au syndrome d'hyperan-

drogénie clinique et à la fréquente augmentation, semble-t-il, des androgènes urinaires : en 1940, KANTER et KLAVANS ont rapporté le 1er cas de dosage biologique au cours d'un arrhénoblastome : 51 unités chapon passant à 5 unités après l'exérèse.

Comment expliquer cette dissociation ? Il est vraisemblable que le tissu ovarien pathologique secrète des androgènes actifs physiologiquement, mais ne suivant pas le métabolisme intermédiaire habituel des androgènes et ne s'éliminant pas sous forme de 17 CS. Mais quels sont ces androgènes ? quel est leur devenir métabolique ? On n'en sait trop rien.

c) Chromatographie ou fractionnement des 17 CS

Il paraissait séduisant d'étudier les 17 CS sous cet angle, en particulier en l'absence d'élévation du taux des 17 CS, et de rechercher une élévation élective relative sinon absolue des fractions dites gonadiques (IV + V ou A)

Jusqu'en fin 1953, cette étude n'avait été envisagée que 9 fois (P. MATHET); mais seulement 5 cas présentent un intérêt car sont signalées les modifications des 17 CS et la lésion anatomo-pathologique.

Quatre fois il existait bien un excès des fractions gonadales, et il s'agissait bien de tumeur virilisante de l'ovaire.

- R. SCHOCKAERT (1951) : arrhénoblastome -
IV + V : 67,9 %

- MERIVALE (1951) : masculinovoblastome :
→ des 3d OH 17 CS

- PEDERSEN (1953) : tumeur à cellule de LEYDIG
la chromatographie était analogue à celle d'un homme normale de 46 ans.

- LEVESQUE, PLANSON, HENRY et THEVENET (1953) :
arrhénoblastome; 17 CS à 17 mgr/24h; IV+ V : 74,4 %
avec prédominance d'androstérone. Ce cas est doublement intéressant, car d'une part le diagnostic a été posé cliniquement sur la foi de cette exploration biologique, et d'autre part il s'agit vraisemblablement du seul cas d'arrhénoblastome survenu avant la puberté (fillette de 4 ans présentant une précocité hétérosexuelle)

Une fois, la chromatographie était en faveur d'un hyperfonctionnement corticosurrénal (J.A. SCHOCKA-

ERT 1951), et il semble que la cause de la virilisation était des restes surréniaux inclus dans l'ovaire.

Donc, en ce qui concerne les tumeurs masculinisantes de l'ovaire, l'étude du fractionnement des 17 CS semble utile, car elle peut mettre sur la voie du diagnostic ; d'autant que dans le cas de LEVESQUE les clochers IV et V diminuèrent après exérèse.

Il est intéressant d'étudier le rapport IV/V ; une élévation de IV sans modification de V semblant caractéristique d'une atteinte ovarienne.

c) les épreuves dynamiques

L'exploration dynamique des tumeurs virilisantes de l'ovaire n'a pas été étudiée jusqu'à présent. Notre maître GILBERT-DREYFUS, avec JC SAVOIE, J. SÉBAOUN et JP. MERY (68 f.) a été le seul, nous semble-t-il, à poser le diagnostic grâce à ce type d'exploration. Nous rapporterons cette observation intéressante, déjà publiée, car elle est une illustration de la méthode d'exploration dynamique d'une élévation des 17 CS ou plus exactement d'un syndrome hyperandrogénique.

Les résultats de ces épreuves permettaient :

- d'une part d'éliminer une hyperplasie des surrénales : pas de réponse à l'ACTH, pas de freination par la cortisone.

- d'autre part, d'évoquer une origine ovarienne car on comprendrait mal que la gonadotrophine chorionique puisse faire sécréter une tumeursurrénale (non éliminée par la première épreuve)

Il serait très heureux que les publications sur ces épreuves se multiplient, afin de juger si l'on possède dans ce couple d'épreuves un moyen d'investigation assez spécifique.

PATHOGENIE

Dans ces tumeurs virilisantes de l'ovaire, à quoi rapporter la sécrétion en excès d'androgènes ? Nous avons vu que, dans les conditions physiologiques, l'ovaire sécrétait une petite quantité d'androgènes.

Il semble probable que cette sécrétion soit due aux cellules ressemblant aux cellules de LEYDIG du

testicule, puisqu'elles existent même dans les arrhénoblastomes. Il apparaît d'ailleurs, que la sécrétion androgénique est d'autant plus importante que la différenciation cellulaire est plus marquée. Mais ceci n'est qu'une hypothèse car aucune démonstration n'en a été donnée.

Ces cellules seraient pour certains, des restes embryonnaires à potentialité masculine, on sait en effet, que toute gonade est en puissance ambosexuelle, et qu'en cours d'évolution l'hypertrophie de la gonade isosexuelle se fait parallèlement à l'atrophie de la gonade hétérosexuelle. Remarquons qu'il est, cependant curieux que les cellules de l'arrhénoblastome se révèlent avoir la masse chromatinienne sexuelle caractéristique du sexe féminin.

TRAITEMENT

Il est essentiellement chirurgical : il consiste en l'exérèse de la tumeur associée pour certains à l'hystérectomie totale non conservatrice, s'il s'agit d'une femme aux environs de la ménopause, car il existe un potentiel de malignité.

Cette exérèse entraîne la régression du syndrome de virilisation, mais la voix et le clitoris ne se modifient guère, la normalisation du syndrome biologique, la réapparition des règles avec possibilité de grossesse.

En cas d'inclusion surrénale, la radiothérapie post-opératoire présente un intérêt certain.

PRONOSTIC

Il est en règle bon, mais il existe 20 % de récurrences locales et de métastases, imposant la surveillance de l'élimination des 17 CS qui s'élèvent lors d'une récurrence.

Signalons que sur les 158 arrhénoblastomes, 32 furent mortels : 20 % et 5 tumeurs virilisantes à cellules lipidiques sur 46 cas : 10 %

CHAPITRE VI

SYNDROME DE CUSHING

Ce syndrome est réalisé par un hypercorticisme surrénalien global; il s'intègre dans le cadre de cette étude du fait de la participation des hormones androgènes surrénaliennes.

Le syndrome androgénique passant, cependant le plus souvent au second plan, nous évoquerons très rapidement les divers aspects cliniques, biologiques et physio-pathologique.

Le syndrome de Cushing survient essentiellement chez la femme, durant les phases de grande activité hypophysaire (J. DECOURT); il se caractérise cliniquement par :

- une obésité facio-tronculaire supérieur, dys-harmonique, avec amas pseudo-lipomateux, au niveau de la nuque, et pseudo-gynécomastie; les membres sont respectés; mais les muscles sont souvent atrophiés et hypotoniques.

- une érythrose généralisée mais prédominante à la face qui est congestive, violacée.

- une hypertrichose, avec masculinisation de la topographie : losange pubien, moustache, barbe.

- des vergetures remarquables par leur localisation (abdomen, flancs, cuisses, crêtes iliaques) et leur coloration, pourpre ou cyanique; elles peuvent atteindre 40 cm. de longueur. (H. BENARD)

- une aménorrhée presque constante

- une hypertension artérielle portant essentiellement sur la minima

- une ostéoporose sélective sur la colonne vertébrale et le pelvis.

- des troubles de la glycorégulation essentiellement objectivés par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

Signalons également :

- les anomalies vasculo-sanguines : signes de fragilité vasculaire (purpura, epistaxis, lacet positif) polyglobulie avec lymphopénie.

- des manifestations psychiques fréquentes, à prédominance maniaco-dépressive.

Il est évident que tous ces signes ne sont pas constamment réunis, et que, de ce fait, le diagnostic puisse être particulièrement difficile. C'est là que prend tout son intérêt l'exploration biologique, toujours indispensable par ailleurs.

De première importance apparaissent les résultats fournis par les dosages hormonaux dans les urines:

- la cortisonurie (corticoïdes réducteurs - méthode de Porter-Silber) est élevée; c'est, certainement, le trouble biologique le plus caractéristique du syndrome de Cushing, puisqu'il traduit l'hypersecrétion des hormones protido-glucidiques, base des manifestations cliniques.

- les 17 CS sont souvent élevés : traduction du syndrome androgénique; mais ceci, il faut y insister, est inconstant : il est des syndrômes de Cushing typique sans aucun signe tant clinique que biologique d'hyperandrogénie. Les auteurs américains semblent, surtout attacher de la valeur aux éliminations fractionnés : en cas d'hypercorticisme, l'élimination nocturne des 17 CS est supérieure à celle du jour. L'élévation des 17 CS porte sur la fraction C (J. DECOURT - MF JAYLE)

- le syndrome minéral est encore plus inconstant hypernatrémie, hypokaliémie, hypochlorémie, ce serait le témoin de l'hypersecrétion des hormones minérales, type désoxycorticostérone.

- l'épreuve de freination à la cortisone n'influence aucunement ce syndrome hormonal.

Les autres perturbations biologiques ont bien moins d'intérêt :

- l'hypercholestérolémie serait constante à 3-4 gr

- l'épreuve de diurèse provoquée montre un retard à l'élimination de l'eau uniquement en orthostatisme (J. DECOURT) (42 f)

Ces troubles se retrouvent d'ailleurs dans toutes les obésités.

- *Le problème physio-pathologique.*

Les différents signes du syndrome de Cushing peuvent être classés en 3 groupes, selon l'hormone responsable :

1- *Syndrôme protido-glucidique ou excès de cortisone :*

- l'obésité: la cortisone, en effet, entraîne le catabolisme des protides (expliquant ainsi l'amyotrophie) et favorise l'anabolisme lipidique; le rôle direct de l'ACTH dans la pathogénie de cette obésité est discuté.

- les vergetures (atrophie cutanée) et l'ostéoporose sont directement liées au catabolisme protidique.

- les troubles du métabolisme glucidique qui réalisent un diabète stéroïde expérimental.

2- *Syndrôme androgénique :* hypersecretion d'hormones androgènes :

- l'hypertrichose

- l'acné

- les troubles des règles

3- *Syndrôme minéral*

- l'hypertension artérielle : en réalité son mécanisme demeure assez obscur. On ne peut formellement exclure une cause autre que l'excès de désoxycorticostérone.

Au total, la symptomatologie tant clinique que biologique s'explique aisément par l'existence d'un hypercorticisme surrénalien global; l'absence de certains signes ou plus généralement d'un des 3 syndromes est certainement en rapport avec un hypercorticisme dissocié. (GILBERT-DREYFUS) (68 a - g).

Le problème étiologique est le plus intéressant : il s'agit essentiellement de discuter l'origine hypophysaire ou surrénale du syndrome, et le type de la lésion.

Cliniquement les signes permettent rarement de trancher le débat : intensité de l'hirsutisme et hypertrophie du clitoris seraient pour certains en faveur de l'origine surrénale primitive.

Les arguments biologiques, sont peut-être, plus valables :

- dosage des 17 CS : un chiffre au dessus de 50 mgr/jour signe avec une grande probabilité une tumeur surrénale, surtout si la fraction DHIA est élevée; mais modérément élevés, les 17 CS ne sont d'aucun intérêt pour résoudre le problème. Remarquons que pour GILBERT DREYFUS un taux normal ou bas de 17 CS est un argument contre l'origine hypophysaire.

- un chiffre élevé de folliculine au dessus de 1000 UI (FRANK) (58) et de prégnandiol serait en faveur d'une tumeur surrénale; mais cela n'a rien de constant (GILBERT-DREYFUS; P. RAMBERT) (145)

- récemment, DE GENNES, BRICAIRE et BEAULIEU (436) ont souligné la valeur de la freination par le 9 α fluoro Δ déhydrocortisol.

- HP. KLOTZ (98 b) a proposé, pour différencier les étiologies hypophysaires et surrénales, le test de Thorn à l'ACTH; la non réponse serait en faveur d'une origine hypophysaire (ACTH injecté minime en regard de l'excès d'ACTH circulant). En fait, il n'est rien de moins certain.

- le dosage de l'ACTH aurait une valeur certaine, mais il est de technique délicate (JUSTIN BESANCON et col.,) (94).

De toutes façons, devant l'incertitude fournie par ces données; il est indispensable de rechercher systématiquement des signes :

- de tumeur hypophysaire : radios du crâne, examen ophtalmologique, mais l'adénome basophile responsable dans certains cas ne donne pas de signes tant radiologiques qu'oculaires.

- de tumeur surrénale : non par l'examen clinique, car tumeur rarement palpable, mais par l'urographie intraveineuse, l'aortographie, et surtout le rétro-pneumopéritoine (DE GENNES et JP. MAY) associé à des coupes tomographiques en série (GILBERT-DREYFUS) qui permet souvent de déceler une tumeur surrénale et de vérifier l'existence de l'autre surrénale.

En l'absence d'un argument étiologique quelconque, il faut avoir à l'esprit la possibilité d'hypercorticisme cushingien par atteinte centrale organique ou même névrotique (H.P. KLOTZ (98 c - e) M. PERRAULT) et proposer des examens complémentaires : électroencéphalogramme, encéphalographie gazeuse notamment.

Mais les cas douteux restent encore fort nombreux; dans ces cas, il faut savoir tenir compte de l'allure évolutive de la maladie (J. DECOURT) (42 f) avant d'envisager la lobotomie exploratrice. Une évolution lente coexistant avec un syndrome se complétant progressivement est en faveur d'une origine hypophysaire.

Ainsi dans le syndrome de Cushing, il existe toujours une composante surrénalienne d'hypercorticisme; mais cet hypercorticisme peut être primitif ou secondaire à une atteinte diencéphalo-hypophysaire. De nombreux arguments ont été avancés en faveur de l'une et l'autre des hypothèses (nous serons brefs):

- *en faveur de l'atteinte secondaire* plaident

. le caractère bilatéral de la plupart des hyperplasies bénignes des surrénales

. l'amélioration manifeste et même la guérison de certains cas par la radiothérapie hypophysaire

. la coexistence possible de lésions hypothalamiques

. l'absence d'atrophie possible de la surrénale opposée à une tumeur surrénale (JUSTIN BESANCON, H.P. KLOTZ et col.) (94).

- *en faveur d'une origine primitivement surrénale* : 2 arguments seulement auraient de la valeur (les mêmes) :

. tumeur surrénale avec atrophie contre-latérale

. guérison par ablation d'une tumeur surrénale.

De toutes façons, quelle que soit l'étiologie, une lésion histologique paraît constante : l'hyalinisation des cellules basophiles décrites par CROOKE. En réalité cette hyalinisation n'est que le témoin de l'hypersecrétion de cortisone (GILBERT-DREYFUS et M. ZARA (68 h): observation d'une lupoerythématoviscérinite traitée par cortisone).

CHAPITRE VII

SYNDROME DE STEIN LEVENTHAL

Le syndrome, décrit en 1935 (169 C), est particulièrement intéressant à connaître car il soulève un problème physio-pathologique difficile en rapport avec la sécrétion d'androgènes ovariens.

Il est caractérisé :

- cliniquement par
 - . l'association de troubles des règles
 - . de stérilité
 - . de gros ovaires durs

* histologiquement par une hypertrophie de la théque interne et une sclérose corticale.

- macroscopiquement par des ovaires gros, blancs nacrés, entourés d'une coque épaisse.

La décortication ovarienne réalise, en règle, le meilleur traitement.

ETUDE CLINIQUE

Le syndrome de Stein-Leventhal survient chez la femme jeune, avant 30 ans en général.

1) Il existe presque constamment

a) des troubles des règles, de caractères variables :

- Aménorrhée, rarement primitive (FISCHER et RILEY 1952) (55) pratiquement toujours secondaire, ne cédant généralement pas aux thérapeutiques hormonales habituelles, non accompagnée de bouffées de chaleur.

- Spanioménorrhée, précédant souvent l'installation de l'aménorrhée; les règles ne surviennent que 5 - 6 fois dans l'année.

- il faut signaler la non rareté des métrorragies, parfois abondantes, engageant le pronostic vital, alternant avec les phases d'aménorrhée.

- la dysménorrhée serait par contre rare, fait probablement en rapport avec l'absence d'ovulation.

b) une stérilité non expliquée par une cause infectieuse ou défection du partenaire. Elle est le plus

souvent primaire; mais le caractère secondaire n'est guère exceptionnel (6° cas des observations princeps de Stein et Leventhal)

2) La coexistence d'autres signes, bien qu'inconstants, présente un intérêt certain pour évoquer le diagnostics :

a) L'hirsutisme

- serait présent dans 50 % des cas (1/5 pour BRET) (24 f)

- d'abondance variable; souvent discret, mais avec toison pubienne masculine, il peut réaliser, rarement, il est vrai, un virilisme avec coexistence d'acné, d'atrophie mammaire, d'hypertrophie clitoricienne; remarquons que la libido reste normale.

b) L'obésité

- sa fréquence, son existence même sont discutées; si l'obésité était constante dans les observations princeps de Stein et Leventhal, elle n'était, par contre, plus signalée dans bon nombre de publications ultérieures. BRET (24 f) ne retrouve aucun cas d'obésité; cependant MAMOU (114) met l'accent sur le caractère gynoïde de cette obésité quand elle existe.

3) L'examen gynécologique met en évidence l'élément clinique majeur du syndrome : les ovaires sont 2 à 3 fois augmentés de volume, symétriquement ou à prédominance unilatérale; ils sont durs, mobiles, dépourvus de lobulation et souvent non douloureux. Ces masses ne disparaissent pas après les phases menstruelles contrairement à nombre d'ovarites scléro-kystiques. L'adiposité des malades peut gêner la perception des ovaires, aussi a-t-on proposé des examens complémentaires sur lesquels nous reviendrons. Mais il faut souligner que l'examen gynécologique ne peut absolument pas éliminer le diagnostic : tels 3 des cas que nous rapportons (GAU... et GAR... ovaires perçus normaux; WEL... un seul ovaire hypertrophié). Signalons que l'utérus est soit de volume normal, soit petit (dans 2 de nos cas, l'utérus était petit : GAU..., WEL...)

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1) Etude du fonctionnement ovarien.

- La courbe thermique est monophasique

- les frottis vaginaux : ne contiennent, en

règle, pas de cellules basales; en fait pour certains, on noterait une tendance hyperfolliculinique (LEVENTHAL et COHEN) (107) pour d'autres, parfois frottis vaginaux atrophique du type post-ménopausique (FISCHER et RILEY) (55) quant à nos 2 cas où les frottis ont été étudiés : GAU... : 0-85-10 avec un index eosinophilique à 20 %, WELL... : 0-90-10 avec cellules plicaturées isolées.

- Biopsie d'endomètre : ne ramène souvent aucun fragment de muqueuse (GAU..., WEL...); quand elle peut être réalisée on note une activité proliférative nette, parfois même une hyperplasie glandulo-kystique, mais il n'existe qu'exceptionnellement de phase sécrétoire progestative (PLATE) (141 c)

- Dosage de FSH : souvent normal, compris entre 5 et 25 US (GAU... entre 5 et 25 US; WEL... entre 3 et 6 US); parfois légèrement élevé (A.K.... entre 25 et 50 US).

Ainsi ces examens, traduisent essentiellement la carence lutéale, l'absence d'ovulation, et l'existence d'une imprégnation oestrogénique.

2.) L'exploration stéroïdienne est intéressante :

- les 17 cétostéroïdes sont à des taux très fréquemment normaux, ce qui laisse supposer que les androgènes en excès ne sont pas éliminés sous cette forme l'étude fractionnée objectiverait dans ces cas une élévation tant absolue que relative de IV + V ou de A. Il n'est pas rare de trouver une élimination accrue des 17 CS, mais l'existence d'une forte élévation des 17CS va en règle, à l'encontre du diagnostic : des chiffres de 28,9 mgr (ROTTINGHUIS) (151) et de 30 mgr (GREENBLATT) (73) ont cependant été rapportés.

- l'étude des corticoïdes, des GBS 13 a été signalée : BRET a rapporté un cas où les GBS 13 étaient élevés.

- la prégnandiolurie peut être élevée, dépassant 40 mgr par 24h. (un cas de MAMOU : 12 mgr - FISCHER et RILEY).

Que nous apportent nos observations :

- les 17 CS sont élevés 2 fois sur 5 (17 mgr. GAU..., 18 mgr. GAR...) abaissés 2 fois (GOB... : 4,8 -

- A.K. : 3,2), normaux 1 fois (WEL... : 9); le fractionnement montre chez GAR... une élévation élective de B.

- la pregnandiurie était une fois quasi nulle (GOB... : 0,2 mgr/24h en phase prémenstruelle), une fois nettement élevée (GAR... 19 mgr)

- les GBS/13, sont normaux chez GOB... (14mgr/24h) élevés chez GAR... (31 mgr.)

- la folliculine a été dosée 2 fois : GOB... : 50 γ - GAR... : 14,4 γ

3) Beaucoup plus intéressants apparaissent les épreuves dynamiques d'exploration, dont nous avons exposé la technique ci-dessus. Malheureusement, elles ne semblent pas avoir été souvent étudiées, du moins n'en avons-nous pas connaissance. Aussi l'observation de Mademoiselle GAR... A. âgée de 24 ans, est-elle particulièrement digne d'intérêt : nous la rapportons à la fin de ce chapitre (nous l'avons suivie récemment avec notre maître GILBERT-DREYFUS et M. ZARA).

Sous l'effet du cortancyl (30 mgg /jour pendant 6 jours) les 17 CS s'effondrent, passant de 18mgr./24h. à 4,8 mgr.; la fraction B est principalement intéressée : tombe de 10,7 mgr. à 2,10 mgr.

La perfusion d'ACTH n'a pratiquement aucun effet sur les 17 CS : 15,2 mgr - 14,8 - 18 - 15,2.

Les injections de gonadotrophine chorionique (10.000 U/jour, 5 jours) élèvent le taux des 17 CS de 16,5 mgr. à 21 mgr. ce qui ne semble guère significatif mais la fraction A, dite gonadique, s'élève franchement : 3,95 mgr. à 10 mgr., sans élévation de B. ou C.

La progestérone-retard a élevé le taux des 17 CS.

Si tels sont les résultats, l'interprétation apparaît bien délicate; de toute façon il nous semble excessif de vouloir interpréter un syndrome sur un seul cas et il est préférable de rassembler d'autres épreuves analogues avant d'envisager une théorie.

Remarquons que dans l'un des cas recueillis chez notre maître A. NETTER (WEL...), sous l'effet de 30.000 U. de gonadotrophine chorionique les 17 CS passèrent de 9 mgr/24h. à 12,4 mgr.

4) Autres explorations

Elles sont particulièrement nécessaires quand l'examen clinique ne peut affirmer l'existence de gros ovaires du fait même de l'adipose fréquente de ces malades.

On a proposé, pour essayer de les mettre en évidence :

- l'examen sous anesthésie générale
- la gynécographie (71)
- la coelioscopie ou la culdoscopie (très pratiques)
- voir même la laparotomie exploratrice

à la recherche d'ovaires globuleux gris huitre, nacrés.

L'hystérosalpingographie, pratiquée en l'absence de manifestations infectieuses, peut être utile en objectivant des trompes qui circonscrivent le larges fosses ovariennes.

Remarquons que les autres explorations sont négatives :

- Radio selle turque normale
- métabolisme basal non modifié
- Pas de troubles glycorégulateurs en particulier.

FORMES CLINIQUES

Les limites du syndrome de Stein-Leventhal ne sont pas très précises.

Si l'on avait d'emblée mis l'accent sur l'origine toujours acquise de cette affection, certains auteurs discutent la possibilité de formes congénitales : A. NETTER (131) et J. BRET, 2 cas sur 5. MAYER (120) : 1 cas associé à une luxation congénitale. - JM CERVINO (31) et col. 2 cas. Dans les syndromes de Stein-Leventhal recueillis dans le service de A. NETTER, la spanioménorrhée se manifestait toujours d'emblée, évoquant ainsi une étiologie congénitale.

Les limites des critères anatomiques, sur lesquels nous reviendrons, sont également floues; on tend à intégrer ce syndrome dans le cadre bien plus vaste des hyperthécoses ovariennes (A.R. SOHVAL) (168 a).

Ces hyperthécoses semblent englober également:

- le syndrome de GEITS et GAINES (1942) (65): celui-ci se rapproche cliniquement du syndrome de Stein-Leventhal, l'hirsutisme et l'obésité y sont, plus fréquents. Anatomiquement, il s'en distingue par l'existence d'une lutéinisation diffuse: hyperplasie médullaire de l'ovaire avec de nombreux points jaunés.

- l'"hypertecosis ovarii" de FRAENKEL (57): pas d'épaississement de l'albuginée.

On peut se demander s'il ne s'agit pas de formes de passage, de différence de degrés ayant en commun l'hyperplasie des cellules thécales.

La spécificité même du syndrome est sujette à caution, puisque l'on a rapporté des observations analogues au syndrome de Stein-Leventhal au cours des cancers surréniaux, des syndromes adrénogénitaux (ABU-HAYDAR (1) - STURGIS (172)).

Il faut souligner que des cas de syndrome de Stein-Leventhal ont été rapportés avec une fréquence particulière au cours des cancers de l'endomètre: relation? association? En particulier DOCKERTY (47) signale dans une statistique portant sur 37 cas de cancer endométrial survenu chez la femme jeune, l'existence de 7 cas de syndrome de Stein-Leventhal; ce fait a d'autant plus de valeur que l'on sait la rareté de tels cancers avant la ménopause.

Sur le plan clinique, proprement dit, on peut se demander si l'on ne doit pas considérer comme des aspects particuliers du syndrome:

- certaines spanioménorrhées avec androgénie qui paraissent bénéficier de la décortication ovarienne (A. NETTER et R. MUSSET) (1310).

- certaines observations étiquetées hyperplasie surrénale acquise sans vérification des ovaires.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'aspect macroscopique des ovaires est suffisamment évocateur du syndrome de Stein-Leventhal: typiquement les 2 ovaires sont nettement augmentés de volume dépassant parfois le triple du volume normal (GAU... oeuf de poule; WEL...: légèrement augmenté de volume;

GOB...: 3 fois le volume normal; A.K....: pas de modifications de volume). Surtout ils sont nacrés, blanchâtres, gris-huîtres, lisses (aspect de tous les cas). A la coupe, on note l'épaississement de la capsule de revêtement l'existence de nombreux kystes folliculaires (10 à 100 et plus), de 2 mm à 1 cm 1/2 de diamètre, affleurant la surface. Il n'existe ni de corps jaune récent, ni de corps jaune en involution : ce caractère ne semble cependant pas absolu (aucune trace de corps jaune dans tous nos cas). MAYER (120) et col. soulignent l'état de dilatation veineuse accentuée des pédicules utéro-ovariens, s'opposant à la vascularisation apparemment très diminuée du parenchyme ovarien (R. MUSSET) (131 o) : la resection de la corticale n'entraîne en effet, qu'un saignement minime.

L'étude microscopique des ovaires met bien en évidence :

- la sclérose de la corticale, constante pour BERT (24 f); elle est retrouvée dans nos cas); il faut remarquer que l'on ne rencontre jamais de sclérose dans les ovariites dites sléro-kystiques (G. MAYER).

- l'hyperplasie cellulaire au niveau de la thèque interne avec de nombreuses mitoses, non retrouvées dans un ovaire normal; la lutéinisation des cellules thécales périfolliculaires n'est pas rare. Dans le syndrome de GEIST et GAINES, il existe une hyperplasie des cellules thécales non confinée aux régions périfolliculaires et une lutéinisation également diffuse. L'endomètre présente un aspect d'activité progestéronique.

- l'aspect de la granulosa qui peut-être, selon les cas, épaisse et pluristratifiée (dans le cas A.K. étudié par A. NETTER et R. MUSSET : on trouve un follicule avec granulosa un peu hyperplasiée), ou mince et unistratifiée, elle peut être absente.

- très rarement, un corps jaune microscopique peut être rencontré (n'est retrouvé dans aucun de nos cas.).

PATHOGENIE

La pathogénie du syndrome de Stein Leventhal ne semble pas près d'être élucidée; son étude est cependant particulièrement intéressante car elle touche le problème des hyperandrogénies d'origine ovarienne. Toutes les thèses possibles ont été, semble-t-il émises avec des arguments souvent fondés, ce qui complique encore plus le problème.

Tout d'abord, comment expliquer ce syndrome, quelle est l'atteinte primitive qui conditionne les autres ? Deux ordres de théories ont tenté de l'expliquer. Nous allons essayer de les exposer sommairement :

1) *Théories hormonales*

a- L'hypophyse serait la cause du syndrome :

Pour STEIN (169 c) et ses collaborateurs, il existerait un trouble hormonal diencéphalo-hypophysaire qui agirait sur l'appareil folliculaire de l'ovaire par l'intermédiaire d'un relai hypophysaire. Les follicules atrophiques augmenteraient de volume, d'où une tension des artérioles spiralées entraînant une hyperpression artério-capillaire, une transsudation de liquide et la formation de kystes accusant le volume de l'ovaire, d'où installation d'un cercle vicieux. Remarquons qu'expérimentalement les hormones gonadotropes entraînent une ovarite scléro-kystique avec épaississement de la capsule et fibrose du stroma (Zondek)

Mais le taux de FSH n'est, en règle, nullement élevé, ou légèrement. Aussi a-t-on fait intervenir la sécrétion en excès de L.H. (PLATE) (141 a); mais elle serait réactionnelle et non primitive. Nous y reviendrons.

b- Le rôle de la surrénale, qui a été envisagée, semble très discutable, car le taux des 17 cétostéroïdes comme nous l'avons vu, est souvent normal (INGERSOLL) (88), mais surtout lorsqu'il est élevé, il se normalise souvent après resection ovarienne. Cependant l'efficacité de la cortisone dans certains cas ne permet pas d'éliminer formellement cette hypothèse (DUTOIT-SCULLY) (162).

c- L'ovaire a été également incriminé. L'ovaire polykystique sécréterait par sa théque interne hyperplasiée non seulement des androgènes (comme nous l'avons vu lors de l'étude des sources des androgènes ovariens), mais également de la progestérone en excès et des stéroïdes, à effet masculinisants (FISCHER et RILEY) (55). Cette progestérone inhiberait la sécrétion de LH, d'où l'absence d'ovulation; elle a, par ailleurs, des propriétés androgéniques.

2) *Théorie mécanique*

La lésion ovarienne semble primitive : la fi-

brose corticale, de mécanisme discuté (séquelle infectieuse ? trouble circulatoire locale ?...), semble jouer le principal rôle. Cette fibrose empêcherait la maturation des follicules ovariens qui dégénèrent, deviennent kystiques et écrasent la corticale. C'est alors qu'on peut faire intervenir l'hypothèse de PLATE signalée ci-dessus : l'inhibition de l'ovulation ainsi réalisée est cause d'une stimulation réactionnelle de LH laquelle entraîne la sécrétion d'une grosse quantité d'androgènes ovariens afin de forcer l'ovulation. Rappelons que de nombreux auteurs (DE JONGH) ont montré la nécessité, pour qu'il y ait ovulation, d'androgènes ovariens. De plus LH entraînerait la lutéinisation de la théque et l'aménorrhée.

Les troubles de la maturation folliculaire expliquent aisément les troubles menstruels et la stérilité.

La guérison de la stérilité, la disparition du syndrome à la suite de la décortication ovarienne chirurgicale semble venir à l'appui de cette théorie. Tel était semble-t-il, le cas de A.K... suivi par nos maîtres A. NETTER et R. MUSSET où une grossesse survint moins de 2 mois après l'intervention : dans ce cas la fibrose était vraisemblablement d'origine congénitale.

Il est intéressant de signaler qu'on n'a pas pu reproduire expérimentalement les lésions caractéristiques du syndrome de Stein-Leventhal en déterminant un épaississement de l'albuginée (SCOTT) (161).

3) Pour STURGIS (172), *le primum moveus serait variable* : parfois ovarien à traitement chirurgical, parfois surrénalien ou hypophyso-surrénalien relevant alors de la cortisone ou de ses dérivés.

Essayons maintenant de voir comment sont expliqués certains symptômes :

1) *L'hirsutisme* - différentes hypothèses :

- *les androgènes semblent en cause*

- soit d'origine ovarienne (augmentation des clochers IV et V du chromatogramme)

. par augmentation de la lutéinisation thécale (ALEXANDER et BERESFORD) (4)

. par exagération de l'activité des cellules

du hile qui entraîne une production hormonale anormale (STERNBERG) (171 b); mais on ne trouve pas, semble-t-il cette exagération dans le syndrome de Stein Leventhal, alors qu'il existe un certain parallélisme entre le degré de lutéinisation et l'hypertrichose (L. REMOUCHAMPS et P.F. GHIJSBRECHT) (149)

- soit d'origine surrénalienne et là nous retrouvons la discussion envisagée lors de l'étude de la régulation des androgènes.

. pour ALBRIGHT, la stimulation réactionnelle de LH agirait sur la cortico-surrénale, d'où sécrétion d'hormones androgènes expliquant l'hirsutisme.

. mais on peut aussi admettre avec JAYLE que la production continue d'oestrogènes par les ovaires kystiques entraîne la stimulation d'ACTH d'où la sécrétion exagérée de folliculine qui serait cause de l'hypersecrétion de LH.

En réalité, il est difficile de prendre position : en faveur de l'origine ovarienne plaide l'élévation des clochers IV et V du chromatogramme, mais celle-ci est loin d'être constante, et nous avons vu ce qu'il fallait en penser. En faveur de l'origine surrénalienne plaide l'action plutôt rare de la cortisone, mais alors comment expliquer que ces androgènes ne s'éliminent pas sous forme de 17 cétostéroïdes (ceux-ci rappelons le, n'étant pas souvent augmentés) ?

- la progestérone a retenu l'attention de quelques auteurs, nous ne nous y arrêterons pas.

2) **L'obésité** lorsqu'elle existe, n'a pas reçu d'explication certaine. Une origine surrénalienne se conçoit mal en l'absence de troubles métaboliques. Une origine hypothalamo-hypophysaire est peu probable car FSH est normal ou légèrement élevé et les ovaires ne sont pas plus petits que normalement (A. NETTER et R. MUSSET) (131 o)

En conclusion - La diversité des hypothèses avancées pour tenter d'expliquer le syndrome de Stein Leventhal souligne l'intérêt d'études plus poussées : épreuves dynamiques, dosage de LH, étude systématique des surrénales et des ovaires sur le plan histopathologique (aussi bien dans les hyperplasies surrénales que dans le syndrome qui nous occupe). Seules ces études pourront

sans doute, jeter un peu de lumière sur ce syndrome pour le moins confus.

TRAITEMENT

Le connaissance du syndrome de STEIN LEVENTHAL présente d'autant plus d'intérêt qu'on peut lui opposer une thérapeutique efficace. Celle-ci est essentiellement chirurgicale :

- décortication des ovaires
- resection cuneiforme bilatérale, qui doit être large, et intéressait la médullaire; il faut enlever 50 à 75 % du tissu ovarien.

Afin d'améliorer l'état vasculaire de l'endomètre notre maître R. MUSSET (131 a) associe une resection élargie du nerf présacré, MAYER (120) préfère l'infiltration novocainique des pédicules utéro-ovariens.

Les résultats sont dans l'ensemble excellents

- normalisation rapide des règles (90 % des cas); sur les 5 cas étudiés : 3 normalisations des règles, 1 perdu de vue, 1 recul insuffisant.

- possibilité de grossesse (65 % des cas) : sur les 3 cas précédents, a été notée 1 grossesse (2 mois après l'intervention); dans un cas, cependant la femme ne voulait pas avoir d'enfant.

- les anomalies stéroïdiennes disparaissent ou régressent, mais moins fréquemment. Chez GAU... les 17 CS ne se sont guère modifiés : 17 mgr./24h. avant l'intervention, 17 mgr. 2 semaines et 5 mois après l'intervention (malgré la régularisation des règles avec ponte ovulaire.)

Il ne faut cependant pas passer sous silence le traitement médical par la cortisone préconisé par JONES (93 a - b) à la dose quotidienne de 50 mgr. buccal pendant plusieurs mois. GREENBLATT (73) a rapporté des résultats intéressants : retour des règles et grossesse chez une femme où la resection ovarienne s'était avérée inefficace, et même chez des femmes non traitées auparavant. Mamou (114) a rapporté un cas amélioré par la cortisone. BRET a réussi de la sorte à arrêter une métrorragie. Cette thérapeutique fut essayée chez WEL... sans aucun résultat; chez GAR... le taux des 17 CS se normalisa, mais la cortisone ne fut pas poursuivie.

Le mécanisme d'action de la cortisone est discuté :

- elle déprimerait la sécrétion d'ACTH d'où suppression de la production des stéroïdes par les surrénales et retour à une activité gonadotrophique normale et un fonctionnement ovarien normal (donc même mécanisme que dans l'hyperplasie surrénale congénitale)

- pour GREENBLATT la cortisone aurait même, un effet direct sur une meilleure sécrétion des gonadotrophines, sans nécessité pour autant d'une réduction de la sécrétion stéroïdienne. Expérimentalement A.R. SOHVAL et L.J. SOFFER ont montré que l'administration de cortisone ou d'ACTH déterminait l'augmentation de la sécrétion des gonadotrophines. Ceci n'a pas été confirmé (A. NETTER (131) e) COURRIER - CHEDID (132).

- enfin, pour certains, on ne peut formellement éliminer une action antifibroblastique locale sur l'ovaire.

De toutes façons, il semble logique, actuellement, en présence d'un syndrome de Stein-Leventhal typique ou d'une forme clinique, notamment spanioménorrhée avec hyperandrogénie, d'essayer tout d'abord la cortisone ou ses dérivés et de n'envisager l'intervention qu'en cas d'échecs.

CHAPITRE VIII

AUTRES ASPECTS

Les conditions dans lesquelles on rencontre une élévation accrue des 17 CS dans les urines paraissent fort nombreuses. Nous n'y insisterons pas, nous ne ferons que rappeler la coexistence possible d'obésité et d'un taux élevé des 17 CS puis nous évoquerons rapidement le problème des infections. Remarquons que les hirsutismes de la ménopause sortent du cadre de notre étude car les 17 CS ne sont pas élevés (A. NETTER et col.) (131)

OBESITES

Notre maître J. DECOURT (42 p - 137) s'est intéressé à ce problème et en se basant sur une sta-

tistique importante, a montré la fréquence non négligeable chez la femme d'obésité avec 17 CS élevés. Il est remarquable que souvent on peut la supposer cliniquement en ayant recours au morphogramme : il existe en effet, en général un type androïde.

Souvent, le simple régime alimentaire restrictif entraîne un amaigrissement notable et également une diminution de taux des 17 CS urinaires (GILBERT-DREYFUS-ZARA M. et col.) (68 k) .

C'est dire qu'il faut avoir présent à l'esprit cette association, avant d'envisager une thérapeutique médicamenteuse de cette hyperandrogénie (cortisone en particulier).

INFECTIONS GENITALES

Notre maître A. NETTER a été frappé de la fréquence de l'élévation des 17 cétostéroïdes urinaires au cours des infections génitales et a étudié le taux des 17 CS dans ces cas avant et après guérison de l'infection.

Voici certaines des observations recueillies:

		traitement	
		17 CS : avant	après
COU... M.A.	Pyosalpinx	17mgr/24h	19mgr
GUY... L.	Paramétrite	13,5	8,5
LAF... G.	Annexite dr.	20	12,4
LEG... I.	Métrite	18,5	16,8
LOR... J.	Exocervicite	11,8	13,8
PRO...	Hydrosalpinx	16,8	7,2
STE...	Hydrosalpinx + OSK	13,8	16,8

Remarquons que dans tous ces cas, il s'agissait de femmes bien réglées, sans aucune particularité clinique manifeste.

Ces cas sont évidemment trop peu nombreux pour conclure et statistiquement sans valeur. Il est cependant intéressant de noter que dans 3 cas, la thérapeutique a entraîné une baisse significative des 17CS.

On est en droit de se demander si dans les autres cas un dosage fait dans des délais plus éloignés, n'aurait pas révélé un taux normal.

Quelle serait alors, la raison de ces troubles ? atteinte ovarienne directe, entraînant une augmentation de la sécrétion d'androgènes physiologiquement modérée, ou plus simplement doit-on les faire rentrer dans le cadre général du Stress ?

Nous ne pouvons conclure actuellement, des cas plus nombreux avec explorations plus poussées sont nécessaires pour préciser la raisons de ces perturbations des 17 CS. Ces travaux sont poursuivis.

OBSERVATIONS

SPANIOMENORRHEE

(1) BAB. 24 ans.

Rapportée dans la thèse de Mme Maschi

Jeune femme consultant pour une spanioménorrhée (réglée à 14 ans, 4 fois par an) et une hypertrichose ayant débuté à 21 ans (lèvre sup., menton, membres inférieurs la pilosité pubienne abondante est du type féminin).

L'examen gynécologique trouve un clitoris un peu gros, un utérus petit (62mm), un ovaire $G \times 3$; le reste est normal. Il existe une insuffisance lutéale et même une A. Comme le prouvent l'absence de décalage thermique, l'absence de muqueuse lors de la biopsie de l'endomètre.

Plusieurs dosages de 17 cs l'ont montré constamment, entre 19 et 31 mmg. La chromatographie montre une nette prédominance des fractions IV et V (15,1 mmg. soit 75,4 %) sans élévation de III (0,1 mgr. soit 0,5 %).

Tout traitement a été refusé par la malade (cortisone résection cunéiforme) ; les règles pourtant se normalisent spontanément : on n'a pu savoir si cela avait coïncidé avec les premiers rapports sexuels.

EN CONCLUSION :

Insuffisance lutéale + augmentation 17 cs (IV & V)
(
(pas d'augmentation de III

(2) BOC. G. 22 ans.

Consulte pour une dysménorrhée et une spanioménorrhée primaire (réglée vers 14 ans - cycles : 35-45 jours règles abondantes durant 5,6 jours)

Il existe, également :

- un syndrome Pré-menstruel marqué avec prédominance de larmes.
- un syndrome Intermenstruel avec douleurs pelviennes et métrorragie. noirâtre au 15ème jour.
- une leucorrhée blanc d'oeuf.

Dans les antécédents : appendicectomie à chaud.

L'examen clinique montre : une légère déviation de l'utérus à gauche
une O.S.K. à droite.

Le morphogramme révèle :

un diamètre thoracique augmenté (sur grille)
un diamètre bitrochanterien diminué (féminine)

Il existe une insuffisance lutéale attestée par un décalage thermique net, retrouvé à différents cycles, mais transitoire, ne durant que 8 jours.

En Janvier 1954 : 21 mm/ 24 heures : 17 cs urinaire

Après traitement, au glosso Stérandryl 10 discontinu, en Janvier et Février, l'effet clinique est absolument nul.

On demande une chromatographie : 14 mmg

II + III : 25,5 % ... 3,6 mmg.

IV + V : 48,4 % ... 6,8 mmg.

VI + VIII : 14,5 % ... 2 mmg.

La malade n'est revue que 2 ans plus tard : le cycle s'est régularisé spontanément à la suite des premières relations sexuelles.

EN RESUME : Spanioménorrhée avec insuffisance lutéale et élévation des 17 cs. prédominant proportionnellement sur les fractions II + III.

(3) DUQ. G. 17 ans

Consulte pour spanioménorrhée : réglée à 11 ans, les

cycles durent 35 à 45 jours - Menstruation : 3-4 jours d'abondance normale. Il existe un syndrome pré-menstruel marqué : seins très douloureux, nervosité nettement majorée.

R.A.S. dans les antécédents.

Examen clinique : obésité modérée.

Vaginite à tricho.

La courbe menothermique est monophasique ; l'élimination 17 cs = 18 mgr. (pas d'étude chromatographique).

Malade perdue de vue.

CONCLUSION :

Spanoménorrhée avec insuffisance lutéale et augmentation 17 c.s.

(4) GRI. L. 21 ans

Consulte pour spanioménorrhée depuis sa puberté (15 ans 1/2). Elle n'est réglée que 2-3 fois par an, règles durant 3 jours. Quelques B.D.C. Acrocyanose.

Soulignons que sa mère, réglée, à 15 ans, avait eu une spanioménorrhée primaire persistant jusqu'au mariage, à 22 ans.

A l'examen, l'utérus, plutôt petit, est dévié à gauche les ovaires sont normaux.

Les examens complémentaires permettent d'affirmer l'insuffisance lutéale :

- la courbe de température est monophasique.
- la biopsie de l'endomètre ne ramène pas de muqueuse, par deux fois ; la troisième fois : aspect folliculaire de 9ème jour, 5 jours avant les règles suivantes.

Signalons : Selle turcique fermée ?

Impression digitiformes.

$5 < \text{FSH} < 50 \text{ u.s.}$

La malade est revue épisodiquement, des dosages

répétés de 17 cs ont été faits à des moments variés :

19 mars 1954 : 17 mgr 5/20 Comprimés ETHINYL OESTRA-
DIOL 50 X

29 mars 1954 : 15 mgr.

On prescrit alors de la cortisone à dose dégressive :
un nouveau dosage de 17 cs après cortisone donne un
chiffre inchangé : 16 mgr /24 h.

En mars 1955, dosage sous - cortisone : 16 mgr.
Etude chromatographique envisagée.

CONCLUSIONS : Spanioménorrhée avec insuffisance lutéale
et 17 cs augmentés.

Non influencé tant cliniquement que biologiquement par
différents traitements (Ethinyl-Oestradiol, Cortisone).
Intéressant car pas de freination cortisonique.

(5) WAT. Ch. 21 ans

Spanioménorrhée : réglée à 13 ans - 2-3 fois par an -
4 jours ++

A l'examen : obésité - prise de poids rapide -
(60 K. /1m55)

Un régime associé à de l'extrait thyroïdien lui avait
fait perdre 10 Kg. mais sans avoir un retentissement
sur la spanioménorrhée.

Acrocyanose.

Le T.R. montre un utérus hypotrophique.

Là, également, courbe thermique monophasique.

17 cs augmenté : 18,5 mgr /24 h.

Signalons que $5 < \text{FSH} < 50$ US en période aménorrhéique

Un traitement à la cortisone orale a été prescrit sans
aucun résultat. (persistance de l'aménorrhée, courbe
thermique inchangée. Le taux des 17 cs après cortisone
est modérément abaissé : 13 mgr /24 h.)

La chromatographie :

11 + 111 ... 5,4 % 0,70

IV + V 66,6 % 8,65

VI + VII.... 16,5 % 2,15

Devant l'échec de la cortisone orale et avant de la prescrire en I.M. on essaye d'augmenter le volume de l'utérus par l'association d'Ethinyl Oestradiol et de Lutogyl, qui ramène des règles normales.

Les 17 cs restent à 16 mgr.

On décide :

1°) Cortisone I.M.

2°) Si échec, intervention.

CONCLUSION - Spanioménorrhée avec insuffisance lutéale et obésité.

17 cs augmenté - prédominance sur IV + V
alors que III diminué.

Cortisone 0

SPANIOMENORRHEE TRAITEE PAR CORTISONE

(1) BRU. H. 32 ans

Spanioménorrhée depuis la puberté (12 ans) : règles abondantes durant 7 jours, mais survenant 4 à 6 fois par an.

Syndrôme prémenstruel modéré (seins, abdomen) mais débutant 15 jours avant les règles.

Dans les antécédants : 1 fille à 22 ans.

A l'examen : hypertrichose

myome du fond utérin

annexes augmentés de volume.

Mais l'hystérogaphie objective une cavité utérine normale et des trompes perméables

Les 17 cs sont de 17 mgr /24 heures environ.

On entreprend un traitement de cortisone à doses dégressives pendant 7 semaines (du 22 avril au 8 juin 1955).

Début mai : 17 cs diminués à 13 mgr.

Règles le 27 mai un mois après, syndrôme prémenstruel, décalage de température.

CONCLUSION :

On peut considérer que la cortisone a eu un effet favorable.

(2) GRI. L.

Cf. observations (4) Spanioménorrhée!

(3) WAT. C.

Cf. observations (5) Spanioménorrhée.

(4) WEL.

Syndrôme Stein Leventhal.

(5) ZAN. J. 25 ans

Consulte pour stérilité et spanioménorrhée.

Réglée à 15 ans, toutes les 7 à 8 semaines (signalons l'existence d'une aménorrhée avec infantilisme chez une de ses cousines).

A l'examen : Hypertrichose atteignant l'abdomen, les régions sacrée et fessière, la face où existe une barbe ; elle date de la puberté.

Morphogramme : type masculin (androïde)

T.V. : Utérus petit, en hameçon,

OSK : D x 3

Clitoris normal.

L'étude de la courbe thermique, deux cycles consécutifs, montre l'existence d'un C.J. (durée successive 14 j., 13 j., 13 j.)

Les 17 cs sont normaux : 9 mgr. / 24 h.

La chromatographie :

II + III : 8 % 0,75 mgr.

IV + V : 75 % 6,75

VI + VII : 9 % 0,80

L'absence d'une cause habituelle pour expliquer la stérilité (Hystéroggraphie : normale ; F.S.H. $6 < < 25$; Sperme mari normal) ; l'existence de l'hypertrichose, de Spanioménorrhée, d'un morphogramme androïde font prescrire de la cortisone à doses dégressives (50 mgr par jour ... 15 j. - 25 mgr par jour ... 20 j. - 12,5 mgr par jour ... les jours suivants.)

Sous cortisone ... 17 cs : 6 mgr / 24 h.

Chromatographie :

II + III 0 % 0

IV + V 62,3% 3,75

VI + VII 36 2,15

CONCLUSION :

Observation intéressante car :

1°) Spanioménorrhée sans insuffisance lutéale et sans augmentation 17 cs soulevant la dépendance de l'11. lutéale et de l'augmentation des 17 cs, si on la rapproche des spanioménorrhée avec insuffisance lutéale et augmentation 17 cs.

2°) Modification du chromato. en faveur des clochers dits gonadiques.

3°) La freination cortisonique interesse II + III mais aussi IV + V

Les cas 6-7-8- ont été déjà rapportés par notre maître A. Netter.

INSUFFISANCE LUTEALE SANS TROUBLES DES REGLES

Nous n'avons pu retrouver que 7 observations entrant dans ce cadre.

Nous les rapporterons brièvement :

(1) BÈS. 18 ans

Consulte pour hypertrichose ayant débuté peu après la puberté (13 ans) ; cuisses, jambes, bras, deux joues sont largement recouverts de poils, mais il n'existe ni moustache, ni poils sur les seins, ni sur l'abdomen.

Les cycles sont un peu longs mais d'apparence normale : 36/37 jours. 4 jours / abondants.

L'examen gynécologique ne trouve rien d'anormal. En particulier, le clitoris n'est nullement hypertrophié.

L'examen clinique est, par ailleurs, négatif.

Les examens complémentaires apportent la preuve :

1°) d'une insuffisance lutéale : les courbes thermiques présentent un net décalage, mais le plateau prémenstruel ne dure que 3-4 jours.

2°) d'une augmentation des 17 cs. : 13 mgr / 24 h. dont le fractionnement montre une élévation de A : 10 mgr ; sans modification de B (en valeur absolue) : 1.7 mgr.

(2) RIC. C 26 ans

Consulte pour une hypertrichose discrète généralisée et des règles un peu longues : cycle normal de 28-30 jours durant 6/7 jours, mais d'abondance normale.

La courbe ménothermique est monophasique tout le long du cycle.

Le taux des 17 cs est nettement élevé : entre 17 et 24 mgr. / 24 h.

La chromatographie précise que cette augmentation porte strictement sur les fractions IV et V (17,70 mgr.), la fraction III étant normale (1 mgr 35).

La malade étant un peu forte, on prescrit simplement un régime restrictif.

(3) VEN. L. 18 ans

Consulte pour dysménorrhée et dyspareunie.

Elle a été réglée à 14 ans. Les cycles primitivement longs se sont à peu près régularisés : 22-24 jours / 3-4 jours / peu abondants.

Notons l'existence d'une dysménorrhée familiale (mère et deux soeurs)

A l'examen gynécologique : vaginite et exocervicite
utérus normal
ovaire droit gros.

L'insuffisance lutéale est attestée par :

- la brièveté de la durée du plateau prémenstruel.
- l'existence d'un stade intermédiaire (16 jours) au 22ème jour d'un cycle de 28 jours (biopsie d'endomètre).

Le taux des 17 cs, dosé deux fois, est de 17-18 mgr / 24 h. Là, encore, l'élévation porte sur les fractions IV et V (12, 65 mgr : 70,6 %) alors que la fraction III ne semble nullement affectée (II + III : 0,60 soit 3,3 %).

L'existence d'une augmentation des 17 cs fait prescrire un traitement au cortancyl (30 mgr / jour pendant 20 jours) pour freiner cette hyperandrogénie dans l'espoir de rétablir une fonction lutéale normale.

Le taux des 17 cs tombe bien à 8 mgr 4 (IV + V= 5,7 mgr ; II + III= 0,3 mgr mais la courbe de température reste monophasique.

(4) ZUC. 32 ans

Consulte pour stérilité primaire datant de 7 ans. Elle a subi deux ans auparavant une insémination sans succès (à cette date, on n'avait pu déceler de cause à la stérilité ; en particulier, insufflation normale).

On ne note rien dans les antécédents : les règles sont normales : début à 13 ans, 28/3/ +

L'examen gynécologique est pauvre en renseignements : rien qu'une rétroversion mobile.

L'examen du sperme du mari est normal.

Il existe : un décalage thermique mais non convenable ; la biopsied'endomètre montre une muqueuse normale au 23 ème jour du cycle.

Le taux des 17 cs est à 14,8 mgr.

On prescrit du cortancyl : 20 mgr/ jour pendant 10 jours
15 mgr/ jour pendant 10 jours

Malheureusement, la malade n'a pas continué à prendre sa température et de nouveaux dosages n'ont pu être faits

Les autres cas ont été rapportés par notre maître NETTER.

(5) PAR. 21 ans

Cycles : 28 jours = ménorragies en rapport avec polype intracavitaire (curetage). L'année suivante : stérilité

Insuffisance lutéale manifeste avec élévation des 17 cs : 20 mgr. / 24 h.

Hypertrophie ovaire gauche.

La prescription de cortisone, après échec de plusieurs traitements (GONADOCHO. PROGESTERONE), est suivie immédiatement de la survenue d'une fécondation : D.R.

8 Avril ; du 11 au 20 : 75 mgr/ jour

du 21 au 30 : 50 mgr/ jour, puis 25 mgr.

L'ascension thermique commence le 27 avril ; la réaction de grossesse est positive le 25 mai. Le 7 juin, les 17 cs sont de 5 mgr. 6/24 heures.

L'accouchement a lieu normalement.

Soulignons que cette femme était stérile depuis 4 ans.

(6) CHA. 27 ans

Stérilité primaire (5 ans) : hydrosalpinx bilatéral traité par antibiotiques et vaccins ; la perméabilité tubaire est rétablie, mais il reste une insuffisance lutéale manifeste coïncidant avec une élévation discrète des 17 cs.

La cortisone permet la fécondation - mais avortement au 2ème mois.

GROSSESSES

(1) RES. B 24 ans

En Février 1954, consulte pour dysménorrhée et spanio-ménorrhée : réglée à 13 ans 1/2, cycles de 35 jours et plus, aménorrhée de un an en 1951.

Les antécédents semblent banaux, mais ni grossesse, ni fausses couches.

A l'examen : hypertrichose marquée.

tendance à l'obésité - Morphogramme
orthogynique.

organes génitaux : clitoris un peu gros
utérus petit : Hystérométrie 6 cm.

La biopsie de l'endomètre révèle un stade progestatif normal pour le cycle.

Les 17 cs sont dosés à plusieurs reprises :

19.3.54 : 30 mgr.

26.3.54 : 25 mgr. (A 4,5
(B 11,5
(C 9

21.6.54 (I.III : 17,8 % 3,
(IV. V : 57,5 % 12,
(VI.VII : 22,2 % 4,

Donc augmentation des 17 cs avec élévation dans toutes les fractions, ce qui est en faveur de l'origine sur-rénale.

Un traitement cortisonique est envisagé, mais la maladie est perdue de vue un certain temps. Elle est revue

pour une aménorrhée en rapport avec une grossesse
(D.R. : 9 oct. 55).

En mars 1956, les 17 cs sont à 29 mgr/ 24 heures.

La cortisone prescrite n'est pas prise et pourtant la grossesse se déroule normalement et l'accouchement d'un garçon se fait sans histoire, le 8 août (grossesse prolongée ou ovulation retardée ?)

L'allaitement se poursuit jusqu'en octobre.

(2) VIN. M. L. 36 ans

Consulte pour une métrorragie survenue au deuxième mois d'une première grossesse : menace de F.C. ?
(D.R. : 28 DEC. 53).

Dans les antécédents : hydrosalpinx droit opéré à 24 ans.

ménométrorragies d'origine ?
à 34 ans.

Réglée à 13 ans, les cycles sont réguliers : 25/3/
abondance normale.

A l'examen : aucune cause évidente pour expliquer cette métrorragie.

L'utérus, notamment, est en rapport avec la grossesse.

On demande alors une exploration hormonale :

a) en février 1954 :

Créatinine ...	1,23	(	
G.B.S. 13	44,5	(	" Hyperandrogénie modérée
Prégnandiol ..	15,6	(	(17 cs augmenté, 3 α
17 cs	13,8	(	augmenté) expliquant
Folliculine ..	120	(	les métrorragies "
Phénolst	215	(	(JAYLE)

Un traitement cortisonique est prescrit à doses dégressives :

b) Après 10 jours de 75 mgr. de cortisone per os,
nouveaux dosages :

En avril 1954 :

Créatinine .. 1,24	(	" Il est assez curieux de
3α47	(	" constater que l'élimina-
Prégnandiols 19	(	" tion des GBS et des 17
17 cs11,7	(	" est identique à celle
		" observée avant cortisone"
		(JAYLE)

Toujours est-il que le traitement cortisonique est suivi consciencieusement.

Accouchement le 17 octobre : forceps.

Allaitement normal.

Mais métrorragies pendant 6 semaines.

(3) RA0. A. 26 ans

Consulte pour avortements à répétition (juin 54 et janvier 1955 : les deux à deux mois - curetage à chaque fois).

Dans les antécédents, seule est notable une intervention pour kyste ovarien (?) en 1948.

Réglée à 13 ans : toutes les 5 semaines - durée 5-6. jours - Dysménorrhée intense la veille et le premier jour des règles - et syndrome prémenstruel marqué durant une semaine.

A l'examen : Hypertrichose manifeste.

clitoris normal.

utérus et annexes normaux.

L'étude de la perméabilité tubaire est normale ; le spermogramme du mari élimine sa culpabilité.

On demande ; une biopsie d'endomètre : stade progestatif normal.

un dosage de 17 cs : 21,5 mgr/ 24 h.

On met alors sur le compte de l'hyperandrogénie les avortements.

Quand la femme redevient 6 mois plus tard, une cortisonothérapie est instituée qui normalise le taux des 17 cs (remarquons qu'en début de grossesse, celui-ci était nettement abaissé : 12,8 mgr/ 24 heures après cortisone : 11 mgr/ 24 heures).

La grossesse se déroule normalement et l'accouchement a lieu à la date prévue.

Il semble bien que la cortisone y ait été pour quelque chose.

(4) DUB. A.M. 30 ans

Mariée à 28 ans elle a présenté depuis 3 avortements spontanés précoces. ce qui l'incite à consulter.

Elle a été réglée à 14 ans, tous les 28 à 33 jours, 5 jours, mais peu. Il existe une dysménorrhée du premier jour et un syndrome prémenstruel modéré qui a été par de la testostérone-progestérone.

Le T.V. révèle l'existence d'une tuméfaction gauche douloureuse.

Examen complémentaire :

Biopsie d'endomètre : stade prémenstruel 27ème jour -
transformation pseudo-déciduale
du chorion.

Hystéroggraphie : trompe droite bouchée ? Utérus normal.

Insufflation : passage à gauche.

Ces examens semblent éliminer une cause anatomique

Par contre, le taux des 17 cs est de 16,8 mgr/24 heures : on met les avortements spontanés sur le compte de cette hyperandrogénie et la cortisonothérapie est envisagée en cas de nouvelle grossesse.

Signalons que l'examen du sperme du mari était normal.

L'année suivante, la malade, perdue de vue, est enceinte. Elle fait savoir qu'elle est suivie par des dosages hormonaux répétés, et que la grossesse se déroule normalement : elle prend 3 comprimés d' Ethinyl-Oestradiol de 500 γ / jour du 3ème au 7ème mois.

Accouchement normal.

Allaitement jusqu'au 4ème mois, retour de couches normal : règles tous les 28-39 jours.

HYPERPLASIE SURRENALE CONGÉNITALE

(1) PRO. H. 1948

A 4 ans : On note l'apparition d'une pilosité pubienne, d'une hypertrophie clitoridienne, mais également, d'une gynécomastie.

A 6 ans : Les 17 cs sont à mgr. 5/24 heures.

Il existe une hypertrophie des surrénales (rétropneumopéritoine)

L'ossification correspond à celle d'un enfant de 10 ans.

Quelques mois plus tard, la malade yougoslave, vient en France ; 17 cs : 3 dosages : 13,3 - 28,5 - 12 mgr./24 heures - 3x : 33 mgr. L'opacification lipiodolée du vagin apparaît normale (mais possibilité d'un utérus didelphe).

Vue l'absence d'anomalies des voies génitales, on peut se demander s'il s'agit d'une hyperplasie surrénale congénitale ou d'un syndrome acquis ; l'existence de la gynécomastie a fait poser par un endocrinologue distingué le diagnostic d'hyperplasie acquise d'origine centrale, tandis qu'un autre endocrinologue non moins distingué penchait vers l'H. congénitale, apparue après le cinquième mois de la vie embryonnaire en rapport peut-être avec une lésion congénitale de l'hypothalamus. Où est la vérité ? ? De toutes façons, ceci illustre bien la difficulté du diagnostic en l'absence d'anomalies des voies génitales.

(2) TOU. Mth.

Agée de 3 ans, est adressée au Docteur NETTER pour une pseudo puberté précoce. L'histoire et l'examen sont caractéristiques d'une hyperplasie surrénale congénitale.

Née au 8ème mois d'une grossesse apparemment sans histoire - S.D.C. normales - pas d'allaitement.

Au 12ème jour, on note, au niveau de la vulve, une tuméfaction qui s'accroît progressivement, et qui présente une érection au moment des mictions.

Le poids et la taille s'élèvent rapidement : le jour de la consultation 40 mois - 10 K 300 - 98 cm.

L'étude de l'appareil génital révèle :

- un clitoris péniforme non perforé de 2 cm de longueur.
- des grandes lèvres normales, mais des petites atrophiques.
- une discrète pilosité pubienne.
- au T.R. : on sent l'utérus du volume d'une bille.

Par ailleurs, R.A.S. - Notamment T.A. : 11-7.

Un dosage de 17 cs (à l'âge de 32 mois) : 5,8 mgr/24 h.

Une chromatographie est demandée, mais la malade est perdue, de vue.

Des radios osseuses confirmaient l'avance de l'âge osseux.

Une hystérographie objectivait un sinus uro-génital dans lequel aboutissaient urethre et vagin. (Voir photos).



VIRILISME

(1) Mlle BIT. M. 19 ans

Consulte dans le service du Professeur GILBERT-DREYFUS pour hypertrichose. Celle-ci est apparue à la puberté (14 ans) et a augmenté progressivement d'intensité - Actuellement : face (joues, lèvre supérieure, menton), membres, abdomen (topographie masculine) région inter-mammaire où périaréolaire.

Cette hypertrichose paraît isolée - Pas d'autres signes de virilisation : pas d'acné, pas de modification de voix, règles non perturbées (28 jours / 5 jours / abondance moyenne), pas d'hypertrophie clitoridienne

Signalons : seins assez petits
 utérus petit
 ovaires normaux

Dans les antécédents familiaux : mère ayant pilosité analogue ou presque, donc facteur constitutionnel.

Examens complémentaires : Morphogramme : orthogynique

Hyperglycémie provoquée : 1,10, 1,48 (0,30)

1,54 (1)

0,98 (2)

0,84 (3) donc pas de trouble

du métabolisme hydro-carboné.

Radio crâne : hyperostose frontale, interne discrète.

I - Epreuve ACTH	Avant	Après
17 cs.....	12,8	14,8 - 14
Cortisonurie.....	2,02	3,10 - 3,50

II - Epreuve Cortancyl (6 comp/jour - 6 jours)

	Avant	Pendant
17 cs	14,6	8,25 - 5,4
A	4,4	2,10 - indosable
B	6,6	2 - 2,55
C	3,4	4,15 - 2,85

(2) PAS. R. 33 ans

Consulte pour : obésité (11 K en 4 mois - actuellement 87 K 9 pour 1m67)

hypertrichose
troubles des règles
céphalées avec modifications du caractère d'apparition récente, après une troisième grossesse.

1°) l'obésité : Facteur constitutionnel, début post-pubertaire, à prédominance facio-tronculaire - androïde (195, 850/ 167, 345,454).

2°) Troubles des règles discrets : 12 ans 1/2 / 28 jours / 5 jours / +++ Actuellement 21 jours / 5 jours / +++
Dysménorrhée marquée.
Syndrome prémenstruel intense 48 K avant les règles.

3°) l'Hypertrichose : Ebauche moustache, poils au menton.
Pilosité pubienne triangulaire, mais poils sur la ligne blanche.
Pilosité inter mammaire et périaréolaire

ANTECEDENTS : Obésité familiale, grand'mère maternelle diabétique. 3 grossesses compliquées d'albuminurie avec oedème, d'hydramnios; retour de couches et lactation normales après les deux premiers accouchements. La troisième grossesse s'accompagne de plus d'hyper T.A. (Maximum 20) et de glycosurie avec hyperglycémie ; retour de couches normal, mais pas d'allaitement - T.A. se normalise; de même que la glycémie.

Poids des enfants à la naissance : 3 K 750, 4 K 750, 4 K 680.

Examen : en dehors des faits précédents

Acné,
Seins normaux, de même que pigmentation aréolaire
Organes génitaux externes normaux, ainsi qu'utérus et annexes.
T.A. à 14-8

17.V.	Avant ACTH	Sous ACTH (1)	(2)	3.VII lendemain ACTH	9.VII Avant LH	Après 3 j. LH	Après LH	Avant cortancyl	Après 3 j. cortancyl
17 CS	21	30,6	23	17,6	12,4	14,9	13,1	18	11
A	7,8	7	8,7	7,6					
B	8,7	16,7	8,1	5,1					
C	4,5	6,9	6,2	4,9					
Cortisonurie P.S.	4,3	16	11		8,5	0,86	0,93	1,61	1,62
GBS 13	32,2								
P.G.	9,5								

Examens complémentaires :

Examen ophtalmologique : R A S - Radios crâne : normales

Cholestérol : 2,35 g. Lipides : 8,50 g.

Hyperglycémie provoquée :

- Simple

- + 15 U Insuline SC : 1,22 - 2,03 (1/2 H), 2,03 (1 h), 1,14 (2 h), 1,10 (3 h).

1,43 - 2,12
1,81
1,07
0,89

(ceci tendrait à démontrer que le facteur pancréatique n'est pas en cause dans la perturbation glycémique)

Urée : 0,35

Cl : 3,55 o/oo

Van Slyke : 170 %

Na : 3,30 - K : 0,19 (dans le sang).

STEIN LEVENTHAL

(1) GAU. 24 ans

Rapporté dans la thèse de Mme MASCHI.

En résumé : Spanioménorrhée primaire (réglée à 14 ans; tous les 2-3 Mois jusqu'à 17 ans : Aménorrhée d'un an; puis réglée 2-3 fois par an.

Rien de particulier à l'examen (notamment, ni pilosité, ni obésité, ni gros ovaires).

Absence d'endomètre à la biopsie. FSH Normal (entre 5 et 25 U.S.) Mais 17 cs augmentés par deux fois : 17-15,5 par 24 heures.

A la Coelioscopie : (Dr. NETTER)

Ovaires très ischémiques (D augmenté de volume, blanc, nacré ;
G volume normal, très pâle, blanc nacré)

L'intervention est décidée : (Dr. MUSSET) - On trouve :

- un ovaire droit augmenté de volume, avec une coque assez épaisse, pas de C.J.
- un ovaire gauche de volume normal, sans trace d'ovulation.

Résection cunéiforme large de l'ovaire droit + économique de l'ovaire gauche.

Résection du présacré = Forme clinique Stein Leventhal.

Résultats : Réapparition de règles normales, avec corps jaune, un mois après intervention, mais les 17 cs sont encore à 17 mgr 5, 5 mois plus tard.

(2) WEL. 21 ans

Stérilité primaire et spanioménorrhée (réglée à 14 ans: cycles irréguliers 33 jours avec phases d'aménorrhée atteignant parfois 3 mois). Dans les antécédents, seules les crises pithiatiques peuvent être notées.

A l'examen : morphologie et pilosité normales.

utérus petit.

Gros ovaire droit.

La biopsie de l'Endomètre ne ramène pas de muqueuse au 50ème jour d'un cycle.

Les 17 cs sont normaux :

5 mgr / 24 heures - passant à

12 mgr / 24 heures après un traitement à la gonado-T. chorionique inefficace (3 fois 10.000 U).

FSH est compris entre 3 et 6 U.S.

Après avoir éliminé une cause organique de la stérilité (notamment insufflation normale ; mari hors de cause), et après un échec de la cortisone, l'intervention est conseillée.

Celle-ci est pratiquée par le Dr. Musset :

- ovaires semblables des 2 côtés : légèrement augmentés de volume ; surface lisse, blanc nacré brillant : aspect extérieur de testicule normal.

- décortication bilatérale en excisant une véritable albuginée, épaisse et très résistante (nombreux follicules microkystiques au niveau de la corticale ovarienne)

Histologie : Stroma ovarien recouvert par une coque fibreuse épaisse et contenant de nombreux follicules primordiaux, quelques follicules de De Graaf en évolution et quelques follicules kystiques tapissés par des cellules de la granulosa. Absence de corps jaune.

Résultat : Survenue des règles 1 mois après l'intervention, mais sans décalage thermique. Mais 8 mois après, cycles réguliers (29 j.) avec décalage (12 j.)

(3) Mlle GAR. A. âgée de 24 ans, est hospitalisée dans le service du Pr Gilbert-Dreyfus pour troubles de règles et hypertrichose.

1° Les troubles des règles : spanioménorrhée primaire règles 1 ou 2 fois par an depuis 18 A, âge des 1ères règles. Aucun effet des oestrogènes et de la progestérone.

2°) L'hypertrichose est assez importante : topographie masculine au niveau du pubis, poils inter mammaire et periaréolaires, pilosité faciale (joues, menton lèvre supérieure).

A part celà, l'examen clinique est essentiellement négatif :

- pas d'obésité
- pas de vergetures, ni acné, ni hyper TA
- seins normaux
- organes genitaux : RAS ; clitoris non hypertrophié, et au TR : utérus petit, pas d'ovaires palpables.
- morphogramme : légèrement androïde (760-785-152-299-375)

Dans les antécédents : crises comitiales (?)

L'exploration biologique donne les résultats suivants:

17 cs : 18 mgr /24 h	A	3,5 mgr = 19,5 %
	B	10,7 - = 59,5 %
	C	3,8 - = 21 %

GBS₁₃: 31 mgr/ 24 h.

PG : 19,2 mgr/ 24 h.

Autres Examens :

Electroencephalographie : montre un tracé irrégulier présentant quelques anomalies lentes à prédominance bitemporale. (même aspect 4 mois plus tôt)

Rx crâne : RAS

coelioscopie (14.XI.56) Dr. Palmer :

existence de 2 gros ovaires blancs, lisses ayant l'aspect habituel rencontré dans le syndrome de Stein-Leventhal.

Retropneumoperitoine : Dr. Arvay

Surrénales normales avec peut être une très légère hypertrophie de la surrénale gauche.

Intervention (9.I.57) Dr. Palmer :

Ovaires relativement lisses avec un réseau vasculaire.

Albuginée indurée. Nombreux kystes intraovariens
Resection cunéiforme, intéressant la médullaire

	CORTANCYL (15-21-X)					A C T H (26-27-X)			Gonado. Ch. (26-1er XII)			Progest. (6-9, XII)	
	15.X.	18.X.	22.X.	23.X.	26.X.	27.X.	28.X.	29.X.	26.XI	29.XI	1.XII	6.XII	10.XII
17 CS	18	6	7,5	4,8	15,2	14,8	18	15,2	16,5	14,6	21	13,4	20,9
A	3,5		0,98	1,10					3,95	3,7	10	4,9	6,8
B	10,7		3,42	2,10					7,90	7,5	5,5	4	7,3
C	3,8		3,10	1,60					4,75	3,4	5,5	4,5	6,8
GBS 13	31				51			34,6	25,2	34,8	37	25,4	40
PLG	19				18,3			21,2	14,4	4	12	6,4	Traces
Porter Silber	8	0,18			0,64	2,45	2,95	Traces	2,25	2,50	1,85	3,25	2,75
Gornall	12												
Folli- culine	14,48												

CRH (Dr. Moricard)

Tissu conjonctif très dense avec résidus de follicule ancien ; pas de corpus albicans

Ovaire droit avec follicules en développement, quelques uns avec une granulosa sensiblement normale. Charge en lipides pratiquement nulle dans le tissu ovarien, et extrêmement faible dans la thèque.

Ovaire gauche : follicule en développement, mais granulosa très peu épaisse ; charge en lipides faible.

TUMEUR VIRILISANTE DE L'OVAIRE

Cette observation a été rapportée par notre maître GILBERT-DREYFUS et ses collaborateurs (sem. Hôp. Paris - 20 Dec 1956) ; elle est particulièrement intéressante par l'exploration dynamique des surrénales et des ovaires.

Mlle Th. C. âgée de 17 ans, consulte pour, essentiellement, une hypertrichose progressive et une aménorrhée récente. A l'examen : clitoris hypertrophié 2 cm de long ; utérus semblant un peu gros. 17 cs : 22 mgr/ 24 h. A + B = 19,2

IV + V = 16,8

On explore tout d'abord les surrénales :

Perfusion d'Acth' 1 : Dosage des 17 cs

Avant 18,3 mgr/ 24 h et 19,3 mgr/ 24 h

Pendant 24 et 21 mgr

donc pas de réponse

Alors que les 17 OH corticoïdes passent de 2,5 mgr/ 24 h (normal : technique de Reddy) à 13,2 et 17,2 mgr/ 24 h.

Epreuve à la cortisone : 100 mgr par jour pendant un mois :

après 6 jours : 17 cs : 22 mgr/ 24 h

21 - : 26 mgr

27 - : 17,6 mgr

après 5 jours de la fin de la cortisone : 17,7 mgr/ 24 h

Donc pas de freination par la cortisone.

En conclusion : ces épreuves permettaient d'éliminer une hyperplasie surrénale. Restaient par conséquent les possibilités de tumeur surrénale ou de cause ovarienne.

Le retropneumopéritoine ne montre pas de grosse surrénale.

On explore ensuite l'ovaire :

Epreuve à la gonadotrophine chorionique 5000 U/j pendant 10 jours :

les 17 cs passent de 17 mgr/ 24 h

à 34 - 42 - 45 - 57 mgr/ 24 h

la fraction IV est alors égale à 23,2 mgr

- V - - - - à 22,8 mgr

soit au total 46 mgr de IV + V

Epreuve de blocage à la progestérone : 150 mg/j pendant 4 jours :

les 17 cs passent de 45 mgr/ 24 h

à 19,2 mgr après 3 jours

à 11,8 - - -

et à 9,3 mgr après 1 semaine

Ainsi ces épreuves couplées permettaient d'envisager l'origine ovarienne de l'hyperandrogénie attestée, et d'autre part, par l'hystérogaphie et la coelioscopie.

Il s'agit, en fait, d'un arrhénoblastome.

Après l'intervention, les règles réapparaissent, les 17 cs tombent à 8,7 mgr/ 24 h dans les 10 jours.

CONCLUSIONS

L'étude des hyperandrogénies de la femme est particulièrement complexe et confuse. L'absence de méthode pratique et spécifique d'évaluation de l'activité androgénique, l'intrication fréquente de multiples facteurs, troubles de la réceptivité notamment, contribuent largement à obscurcir cette étude. Le contexte clinique garde, de la sorte, une valeur à ne pas sous-estimer.

L'étude des sources d'androgènes dans l'organisme revêt une importance de premier plan, car elle permet de mieux interpréter les différents états pathologiques ; nous nous sommes, en particulier, attaché à la démonstration d'androgènes ovariens et à la discussion de la régulation de la sécrétion des androgènes ; un fait se dégage : l'absence d'action de l'A.C. T.H. sur les androgènes ovariens. Le rôle de L.H. est discuté.

Dans l'étude des hyperandrogénies, les épreuves dynamiques d'exploration, notamment l'épreuve de freination cortisonique, doivent suppléer toutes les autres. Il est, en effet, difficile, de tirer une conclusion précise d'un fractionnement ou d'une chromatographie des 17 cétostéroïdes neutres, encore moins d'un dosage global et isolé des 17 cs.

La pathologie de l'hyperandrogénie est, essentiellement, en rapport avec la période de survenue du trouble et le type de la lésion :

= hyperplasie surrénale congénitale, si survenue dans la vie embryonnaire, caractérisée par un pseudo-hermaphrodisme gynandroïde avec persistance, en règle, du sinus uro-génital. Ce tableau est en rapport avec un trouble enzymatique congénital, empêchant la synthèse de l'hydrocortisone. Le processus métabolique s'arrête au stade d'hydroxyprogestérone qui s'élimine sous forme de prégnanetriol. La cortisone, ou ses dérivés, traitement substitutif, est le traitement de choix. Mention particulière est faite de ne pas traiter les sujets ayant l'âge de la puberté et qui ont une allure psycho-affective masculine.

= tumeur surrénale, si survenue dans la période pré-pubertaire et post-natale, caractérisée par une pseudo-puberté précoce hétéro-sexuelle, sans anomalies des voies génitales.

= virilisme tardif de l'adulte, en rapport :

- soit avec une cause surrénalienne (hyperplasie tumeur, hyperfonctionnement non lésionnel) ; La fonction androgénique peut être seule intéressée : la pathogénie semble différente de celle de l'hyperplasie surrénale congénitale du fait de l'absence de prégnanetriol dans les urines et de l'existence de taux normal de corticoïdes qui répondent à la stimulation provoquée par l'A.C.T.H.. Il peut s'y associer une atteinte de la fonction protido-glucidique : ainsi est réalisé le syndrome de Cushing.
- soit avec une cause ovarienne : tumeur virilisante de l'ovaire ; syndrome de Stein-Leventhal de limites confuses, de pathogénie complexe et non élucidée ; nous insistons sur l'intérêt des épreuves dynamiques couplées d'exploration surréno-ovarienne qui permettront, vraisemblablement, de mieux comprendre ce syndrome.

Un intérêt particulier s'attache à l'étude récente des troubles des règles associés à une élévation des 17 cs urinaires ; ce dosage apparaît, désormais, indispensable lorsque la cause du trouble ne fait pas sa preuve d'emblée. Cette hyperandrogénie peut être, dans un nombre non négligeable de cas, rattachée aux ovaires. Certains de ces troubles peuvent ainsi être guéris par une résection partielle de l'ovaire, quand la cotisonothérapie à visée anti-androgénique n'a pas été concluante. Il semble donc que certaines aménorrhées ou spanioménorrhées **avec** hyperandrogénie aient des frontières peu nettes avec le syndrome de Stein-Leventhal. Pour expliquer ces hyperandrogénies ovarienne, notre maître, A. Nètter, émet l'hypothèse d'un trouble enzymatique au niveau de l'ovaire, qui empêcherait la transformation des androgènes en oestrogènes (si tant est qu'il existe une analogie stricte entre testicules et ovaires), d'où l'excès d'androgènes.

Nous évoquons également le problème des avortements spontanés avec 17 cs élevés, la possibilité d'élévation des 17 cs urinaires au cours des obésités et des infections : cette élévation se normalise par le régime restrictif ou le traitement anti-infectieux.

Mais souvent, l'élévation des 17 cétostéroïdes urinaires paraît isolée sans aucune manifestation clinique, ce qui laisse perplexe sur la réalité des interprétations avancées, et souligne la nécessité d'envisager ce problème avec un esprit critique. Seule une méthode précise d'évaluation de l'activité androgénique permettra de mieux comprendre le problème des hyperandrogénies de la femme.

VU
et PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
DE L'ACADEMIE DE PARIS
J. SARRAILH

Le Doyen de la Faculté de Médecine
L. BINET

Le Président de Thèse
J. DECOURT

= BIBLIOGRAPHIE =

1. = ABU-HAYDAR N. et col. = Hyperadrenocorticisme ans the Stein-Leventhal syndrome = 11. Clim. Endoc. = 14 - p.766 - 1954
2. a) ALBEAUX-FERNET M. : Métabolisme intermédiaire des hormones sexuelles chez la femme - Strasbourg Méd. = 3 : N° 11 - p.801-17 - Nov. 1952.
- b) ALBEAUX-FERNET. - ROBERT J. - CAROIT M. : L'Hirsutisme = Masson édit. = 1954 - 106 p.
3. = ALLEN W.M. - HAYWARD S.J. - PINTO A. : Color test for DHIA = 11. Clim. Endoc. - 10 - p.54-70 - 1950.
4. = ALEXANDER W.S. - BERESFORD O.D. = Masculinisation of ovarian origin. - 111. obst. Crym. Brit. Emp. - 60 - p.252 - 1952.
5. = APERT E. - Dystrophies variées (hermaphrodisme, puberté précoce, hirsutisme, obésité) en coïncidence avec des lésions des capsules surrénales = Bul. Méd. - p.1161-6 - 1910.
6. = ASTWOOD E.B. - in Parkes 134 c.
7. a) AUDIT J.F. - Quelques considérations sur l'hypertrichose féminine - Presse Méd. - 26 : n° 60 - p.554-5 - 16 Avr. 1952.
- b) AUDIT J.F. - Contribution à l'étude de l'hypertrichose féminine - Gyn. Obstr. 51 : N° 3 - p.236-43 - 1952.
8. = AZERAD E. -
- a) Diagnostic biologique des syndrômes surrénaux - EMC - Endocrino = 1015 C - 1-1951 -
- b) Hormones stéroïdes - EMC - Endocrino - 10001 B 50 - 7-1952. -
- c) et BEAULIEU E - JAYLE F. - Sur 2 cas d'hypercorticisme. Intérêt de l'exploration polystéroïdique urinaire - Ann. Endocrino - 14 : N° 4 p. 505 - 8 = 1953.
9. = BAAR H.S. - Foetal cortex of the adrenal gland = Lancet - 1 - p.670 1954.
10. = BAND R.W. Jr. - ASTWOOD E.B. - Masculinisation and Pregnancy - Bul. New-Eng. Med. Center - 8 - p.234 - 1946.
11. = BARTTER F.C. et col. - The effects of ACTH and cortisone in the adrenogenital syndrome. 11. Clim. Invest. - 30 : p.237 - 1951.
12. = BASTENIE P.A. - FRANKSON J.R.M. - Le virilisme en clinique = 3e Reun. Endocrino Ligue Franç. - Masson édit. - 1955 - p.181-223.
13. BEATTIE M.K. - KAY W.W. - ELTON A. - HUCKER A.G. - Masculinisation associated with luteinized microcysto of ovary - 11. Obst. Gyn. Brit. Emp. - 59 - p.465-70 - 1952.
14. = BEAULIEU E. - Les hypercorticisme de l'adulte - Thèse Paris 1956.
15. = BERGER L. : Tumeur des cellules sympathicotropes de l'ovaire avec virilisation. Un nouveau syndrome anatomo-clinique. Rev. Canad. Biol. - 1 - p.539 - 1942.
16. = BERNHEIM M. - WERTHEIMER P. - GUINET P. - FRANCOIS R. - SUTET J. - Les syndrômes d'hyperfonctionnement corticosurrénale d'origine tumorale chez l'enfant - Sem. Hôp. Paris - 30 : N° 41 - p.2597-2604 25-VI-1954.
17. = BISSEL G.W. - WILLIAMS R.H. - Hirsutisme in females - Ann. Int. Med. - 22 : p. 773 - 1945.
- 18 = BLOCH E. - DORFMAN R.I. - PINCUS G. - Presence of 17 Ketosteroids u in adrenal perfusion = Proc. Soc. Exper. Bio. Med. - 85 - p. 106 - 1954.
19. BONGIOVANNI A.M. - EBERLEIN W.R. - CARA J. - Studies on the métabolisme of adrenal steroids in the adrenogenital syndrome - 11. Cti. Endocrino - 14 : N° 4 - p. 409-22 - APR. 1954.
20. = BOMPIANI A. - TRONCONI G. - Valutazion della riposta ovarica allo stimulo gonadotropo in alcune forme... MINERVA GIN. - 7 : n° 18 p. 209-10 - 30 Set 1955.

21. = BOTELLA LLUSIA J. -
 - a) Excrétion des 17 cs neutres après la castration = Rev. Fr. Gyn. Obst. = p. 240 = 1951.
 - b) La courbe de 17 cs après injection de gonadotrophine chorionique = un livre publicitaire du Pr LAFFONT = EMC edit = 1952 = p. 53-61 =
22. = BRADBURY J.T. - Type of steroids present in various virilizing syndromes A.M.A. (Chicago) = 13. VI. 1956 =
23. = BRETNALL C.P. - Lancet : 1 : p. 373 = 1945
24. = BRET J. -
 - a) Aménorrhée avec hyperandrogénie - Bul. Gyn. Obst. - 2 : N° 5 - p. 532 - 8 = 1950
 - b) Cortisone en obst. et gynéco. - Sem. Hôp. Paris - N° 13 - p. 727 - 28. II. 1955 :
 - c) Hyperandrogénie et grossesse - Brux. Méd. - 36 : N° 27 - p. 1347 - 1er JUIL 1956.
 - d) et BARDIAUX M. - HILBERT J. - Cortisone au cours de la grossesse - 3ème Reun. Endocrino. Lgue Franç. - Masson edit. - 1955.
 - e) et BONAN J. - JAYLE M.F. - Aménorrhée avec hyperandrogénie - Bul. Gyn. Obst. - 2 - p. 532 - 1950
 - f) et DUPERRAT B. - BOUHEY J. - A propos du syndrome de Stein - Leventhal. Presse Méd. - 63 : N° 76 - p. 1562 - 4 - 16 NOV 1955.
 - g) et GHOSN G. - Les avortements avec taux élevés des 17 CS - Gyneco. Obst. - 52 : N° 5 - p. 487 - 505 : 1953.
25. = BURNETT R. - Functional diagnosis of different states of adrenocortical hyperplasia - Jl. Clin. Endocrino. - 14 : p. 775 - 1954.
26. = BURRILL M.W. - GREENE R.R. - Androgen production in the female rat. The ovary and the adrenal in the immature rat - Endocrinology - 28 - p. 871 - 3 - 1941.
27. = CAHEN R.L. - SALTER W.T. - Urinary 17 KS in metabolism. Standardized chemical estimation - J. Biol. Chem. - 152 : p. 489 - 1944.
28. = CALLOW N.H. et col. - Jl. Clin. Endocrino - 2 : p. 88 - 1940.
29. = CANIVENC R. - MAYER G. - Placenta et secretion d'androgènes - C.R. Soc. Bio -
30. = CARTER A.C.
 - a) et COHEN E.J. - SHORR E. - Androgens in Women - Vitamins and Hormones - 5 : p. 317 - 1947.
 - b) et SHORR E. - TOSCANI V. - STEVENS E. - DAVIS V.B. - Attempt to assess magnitude of endogenous androgen production, in a case of the adrenal. genital syndrome - J. Cl. Endocrino = 12 : N° 8 - p. 1059 - 76 - AUG 1952.
31. = CERVINO J.M. et col. - Syndrome de Stein-Leventhal ; à propos de 2 soeurs atteintes de ce syndrome - Ann. Endocrini - 17 : N° 3 - p. 355 - 68 - 1956.
32. = Communic. 3e Revu. Endocrino. Lgue Franç. - in Ann. Endocrino. 1955.
33. = CLAYTON B.E. HAMMANT J.E. - Modification of the response to ACTH by the simultaneous administration of gonadotrophine - Nature - 176 : 4478 - p. 401 - 27 AUG 1955.
34. = COHEN A.
 - a) et BELAISCH J. - Pubertés précoces (Revue générale) - Gaz. Hôpitaux - 128 : N° 27 - p. 929 - 940 - 30 Sept. 1956.
 - b) et GORINS A. - BELAISCH J. - Les Avortements spontanés (Revue Générale) - Gaz. Hôpitaux : 129 : N° 1 - 19.33 - 10 Jan. 1957.
35. = CILLARD A. - HEUSGHEM C. - Contribution à l'étude de l'excrétion des 17 CS pendant la grossesse - Brux. Méd. - 29 : N° 23 - p. 1245-1254 - 5 Juin 1949.
36. = CULINER A. - SHIPPEL S. - Virilism and theca - cell hyperplasia of

- ovary - J. Obst. Gyn. Brit. Emp. - 56 : p. 439 - 1949.
37. = CUNNINGHAM B.- KUHN H.H. - Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 48 : p. 314 - 1941.
38. = DA COSTA A.C - Histophysiologie du cortex surrénal : 1ère Revu. Endocrino. Lgue Franç. - Masson édit. - 1951.
39. = DEANSLY R. - The androgenic activity of ovarian grafts in castrated male rats - Proc. Roy. Soc. London B. : 126 : p. 122 - 135 - 1938.
40. = DEBRE R.- MOZZI CONACCI P.- MANDE R.- LEVEQUE B.- BERCKMANN M.- Hyperplasie congénitale des surrénales avec manifestations adisonniennes - Presse Méd. - 62 : p. 1767 - 1954.
41. = DE COSTA E.J.- ABELMAN M.A. - Cortisone sur la gestation - Am. J. Obst. Gyneco - 4 : N° 64 - p. 746 : oct. 1952.
42. = DECOURT J. -
- a) Biotypologie Sexuelle - 2e Revu. Endocrino. Lgue Franç. - Masson édit. 1953 - p. 101-144.
 - b) Les hyperplasies surrénales congénitales - Revue Lyon. Méd. - 5 : N° 13 - p. 597-606 - 15.88-56.
 - c) et DOUMIC J.M. - Le morphotype de la femme - Sem. Hôp. Paris - 26 : N° 51. p. 2468-70 - 10-VII-1950.
 - d) et DOULIC J.M. - Aspects anthropométriques du virilisme chez la femme - Sem. Hôp. Paris - 26 : N° 51 - p. 2479 - 83 - 10 - VII-1950.
 - e) et DOULIC J.M. - Aspects anthropométriques des obésités - Sem. Hôp. Paris - 28 : N° 20 - p. 844-854 - 1952.
 - f) et GUILLEMIN J.- Pathologie des glandes surrénales - EMC - Endocrino - 1954.
 - g) et GUILLEMIN J.- MICHARD J.P. - BEAULIEU E. - Problèmes actuels concernant la maladie de Cushing - Sem. Hôp. Paris - 30 : N° 32 - p. 2001 - 19 - 20.V. 1954.
 - h) et JAYLE M.F. Pseudo-hermaphrodisme gynandroïde. Actions comparées de la rentgenthérapie, des oestrogènes et de la cortisone - Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris - 69 : N° 30 - p. 989-96- 27 NOV 1953.
 - i) et JAYLE M.F. - GUILLEMIN J. - LOUCHART J.- Effets de la cortisone dans 3 cas de virilisme d'origine cortico-surrénale - Ann. Endocrino - 23 : N° 6 p. 959-66- 1952.
 - j) et JAYLE M.F. - MICHARD J.P. BEAULIEU E. - L'Exploration fonctionnelle de la corti-surrénale par le dosage des stéroïdes urinaux avant et après la perfusion I.V. d'ACTH - Presse Méd.- 62 : N° 67 p. 1383-4- 1954.
 - k) et JAYLE M.F. - MICHARD J.P.- BEAULIEU E. - Diversité des réponses surrénales à la perfusion I.V. d'ACTH dans différents cas de virilisme chez la femme - 3e Réun. Endocrino. Lgue Franç. Communic. in Ann. Endocrino. 1955.
 - l) et MICHARD J.P. BEAULIEU E. - LOUCHART J. Acromégalie et virilisme. Etude des fonctions cortico-surrénales - Ann. Endocrino.- 26 : p. 77-85 - 1955.
 - m) et MICHARD J.P. DOUMIC J.M. - LOUCHART J.- RAMON C. G.- Aspects cliniques et biologiques du virilisme chez la femme - Vie Médicale - p. 12-16 - Mai 1954.
 - n) et MICHARD J.P. - LEVEAU J.- BEAULIEU E.- Sur un nouveau cas d'hyperplasie surrénale congénitale à type de pseudo-hermaphrodisme - Etude du sexe génétique - Ann. Endocrino - 1956.
 - o) et PANKOW G.- Ann. Endocrino - 14 : N° 3 - 326n46 - 1953.
 - p) et PERIN M.- COHEN A.- HUET DE BAROCHEZ - Obésité et troubles endocriniens en clinique - Symposium sur "les Obésités" - Patho. et Bio - Sem. Hôp. Paris. à paraître : 1957.

43. = DE GENNES L.-
 - a) Endocrinologie - Flammarion Edit.
 - b) et BR CAIRE H., BEAULIEU E. - Inhibition de l'hypersecretion des corticostéroïdes au cours d'un syndrome de Cushing par le 9 γ fluorodéhydrocortisol - Presse Méd. - 64 : N° 81 - p. 1585-7 - 1956.
 - c) et col. - Test de Thorn prolongé sur 24 h - Ann. Endocrino - 15 : p. 653 - 1954.
44. = DE KONING - KRICHESKY - GLASS. - Total 17 KS excretion in normal and ovariectomized rabbits - Proc. Soc. Biol. Méd. - 68 : N° 2 - p. 320-22 - 1948.
45. = DEVIS R.
 - a) Le dosage fractionné des 17 γ s urinaires en gynécologie - Bruxelles Méd. - 29 : N° 29 - p. 1568-84 - 17-VII-1949.
 - b) Méthodes chimiques et applications cliniques du fractionnement chromatographique des stéroïdes urinaires - Ann. Endocrino - 12 : N° 3 - p. 451-80 - 1951
46. = DINGEMANSE E.
 - a) et HUIS in't Velt L.G. - Origin of the androstérone in the urine of women - Acta Endocrino - 7 : p. 71-1952.
 - b) et HUIS in't Velt L.G. - DE LAAT B.M. - Méthode clinique pour la détermination chromatographique et colorimétrique des 17 CS - J. CL Endocrino - 6 : N° 8 - p. 535-48 - AUG 1946.
47. = DOCKERTY M.B. - LOVELADY s.b. - FOUST G.T. Jr - Carcinoma of the corpus uteri in young women - Am. J. Obst. Gyn. - 61 : p. 966 - 1951
48. = DORFMAN R.I.
 - a) Metabolism of androgens - Rec. Prog. Horm. Res - 2 : p. 179 - 1948
 - b) in vivo metabolism of neutral steroids - J. CL. Endocrino - 14 : N° 3 - p. 318 - MAR 1954.
 - c) The adrenogenital syndrom - in Symposium on Adrenal Function - New York - 1954.
49. = DRAY F. - ZARA M. - L'HOPITAL - 1956.
50. = DRIPS D.G. - OSTERBERG A.E. - Endocrinology - 27 : p. 345 - 1940
51. = DUBRUL P. - CLAEYS C. - 17 CS dans le sang - Technique - Presse Méd. 63 : N° 87 - p. 1877-8 - 31 DEC 1955.
52. = EBERLEIN W.R. - BONGIOVANI - Steroids in virilizing adrenal hyperplasia - J. Clin. Investig. - 34 : N° 8 - p. 1337 - 1955.
53. = FELISAZ G. - Hyperandrogénie, cortisone et grossesse - Bul. Soc. Gyn. Obst. - 7 : N° 4 - p. 438-442 - 1955.
54. = FERIN J. - Hypomenorrhée et spanioménorrhée - Pathogénie et Traitement - J. SC. Méd. Lille - 73 : N° 11 - p. 499-503 - NOV 1955.
55. = FISCHER F.H. - RILEY C.L. - Pregnanediol excretion in a masculinizing syndrome - J. CL. Endocrin. - 12 : N° 7 - p. 890-900 - JUL 1952
56. = FITZGERALD J.A. - Crossley J.L. - Clinical vagaries of the Stein-Leventhal ovary - New York State J. Med. p. 1179-82 - APR 1955.
57. = FRAENKEL L. - Thecoma and hyperthecosis of ovary - J. Clin. Endocrino - 3 : p. 557 - 1943.
58. = FRANK R.T. - Test for cortical adrenal carcinoma - J.A.M.A. - 109 p. 1121 - 1937.
59. = FRASER R.W. - FORBES A.P. et col. - Colorimetric assay of 17 KS in urine - J. Clin. Endocrino - 1 : p. 234 - 1941.
60. = FUNCK-BRENTANO P. - MORICARD F. - Ralentissement de la croissance pilaire au niveau de la face par injections d'oestrogène intradermiques chez la femme - BUL. Soc. Gyneco. Obst. - 4 : N° 3 - p. 542-6 - 1952.
61. = GALLACHER J.F. et col. - J. Clin. Investig. - 16 : p. 695-1937

62. = GALLAIS A.- Le syndrome genito-surrénal. Etude anatomo-clinique-
Thèse Paris 1912.
63. = GARDNER L.I.- Urinary DHEA In Idiopathic hirsutism : Influence
of cortisone therapy - J.CL. Endocrino- 13 : N°9 - p. 1054-63 -
SEPT 1953
64. = GARRONE G.- Action de la gonadotrophine chorionique sur la cortico-
surrénale des hommes castrés - "La Fonction Lutéale " - Discussions
Masson édit- 1955 - p. 31.
65. = GEIST S.H.- GAINES J.A.- Diffuse luteinization of ovaries associat-
ed with masculinization syndrome - Am. J. Obst. Gyneco.- 43 : p.
975-1942.
66. = GELLER S.- LAUGIER GELLER G.- JAYLE M.F. Exploration de la fonc-
tion androgénique dans le syndrome prémenstruel - Revue Fr. Etu-
des Cl. et Bio- 1 : N°9- NOV 1956.
67. = GENELL S.- Syndrome genito-surrénal - Acta Endocrino- 7 - N°1-4 -
p. 133-166-1951.
68. = GILBERT - DREYFUS :
 - a) Les problèmes de la maladie de Cushing - Sem. Hôp. Paris - 25 :
N°38 - 22 Mai 1949.
 - b) et COHEN A.- Les épreuves d'exploration dynamique en pratique en-
docrinologique - L'Hôpital - N° spécial- Mars 1957.
 - c) et MATHIVAT A.- WIMPFEN A.- Syndrome hyperfolliculinique - Bul.
Soc. Med. Hôp. Paris - 52 : p. 1234 - 1936.
 - d) et MICHEL-WOLFROM H.- Le traitement de l'insuffisance lutéale -
Rapport " Fonction Lutéale " - Masson Edit.- 1954- p. 323-332
 - e) et SAVOIE J.C. - FRANK L.J.- SEBAOUN J.- Syndrome d'hyperandrogé-
nie biologique avec hirsutisme, obésité, troubles des règles.
Effets de la cortisone - Ann. Endocrino- 15 : N°4 - p. 485-9-1954
 - f) et SAVOIE J.C.- SEBAOUN J.- MERY J.P.- Tumeur virilisante de
l'ovaire : Etude clinique, biologique et anatomique- Sem. Hôp.
Paris - 32 : N°74 - p. 3921 - 20. XII. 1956
 - g) et ZARA M.- L'hypercorticisme chronique chez l'adulte - Sem. Hôp.
Paris - 27 : N°32 - p. 1375-97- 30 AVR 1951
 - h) et ZARA M. - Sem. Hôp. Paris - 30 AVR 1951 - 27 : N°32 -
 - i) et ZARA M.- ALEXANDRE C.- Les troubles endocriniens et nutrition-
nels d'origine méningo-encéphalitique à la lumière de l'encépha-
lographie gazeuse - Bul. Soc. Hôp. Paris - N°17-18- 1959
 - j) et ZARA M.- ALEXANDRE C.- Hirsutisme féminin et virilisme pilai-
re - Sem. Hôp. Paris - 27 : N°32 - p. 1398 - 1404 - 30 AVR 1951
 - k) et ZARA M.- SCHILLER J.- FRANK L.J. - AZERAD J.P.- Abaissement
des 17 CS au cours des régimes restrictifs chez la femme - Ann.
Endocrino - 14 : N°1 - p. 50-53- 1953
69. = GLEIZES L.- Syndromes d'hyperandrogénie chez la femme - Science
Med Pratique, 28 : N°2- p. 65-75- FEV 1953.
70. = GORINS A.- Contribution à l'étude des hypoménorrhées - Thèse
Paris- 1957 -
71. = GRANJON A.- BELLAIR.- La gynécographie - Bulletin Médical- 66 :
N°19- p. 387- OCT 1952.
72. = GRASSET J.- Etude statistique portant sur 108 cas de modifications
des éliminations des stéroïdes urinaires au cours de la gestation-
"La Fonction Lutéale" Disc. et Commun.- Masson Edit.- 1955- p.
111-116
73. = GREENBLATT R.B.- AUGUSTA - Cortisone in the treatment of hirsute
women Am. J. Obst. Gynéco- 66 : N°4- p. 700- OCT 1953
74. = GREENE R.R.-
 - a) et BURRILL M.W. - Androgenic function of A.P.L. stimulated ovaries
in immature rats - Proc. Soc. Exp. Biol. Med - 42 : p. 761-2-1939
 - b) et BURRILL M.W.- IVY A.C.- Progesterone is androgenic - Endocrino-
logy- 24 : p. 351-7-1939

75. = GREEP R.O.- JONES I.C.- Steroid control of pituitary function - Rec. Prog. Horm. Res.- 5 : p. 197 -1950
76. = GUEGEN J.- Essai de traitement de certains syndrômes prémenstruels par la cortisone et ses dérivés - Bul. Soc. Gyn. Obst.- 8 : N°4 - p. 427-1956.
77. = GUEZ A. M. - Contribution à l'étude de l'hirsutisme - hirsutisme et dystrophie polykystique des ovaires - Thèse Paris 1954 - N°79
78. = GUINET P.-
 - a) Les problèmes actuels de la physiologie hypophyso-surrénalienne ; applications pratiques - Maroc Med.- 34 : N°361 - p. 761-9- Juin 1955
 - b) et BETHOUX R.- NORMAND J.- FREDERICH A.- La freination hypophysaire par la delta-cortisone dans les états d'hypercorticisme - Revue Lyon. Méd. 6 : N°1 - 1-18- 15 JAN 1957
 - c) et PETIGNY M.- BETHOUX R.- Les 17 CS neutres- Valeur semeiologique de leur dosage dans les urines - J. Med. Lyon- 30 : N°704- p. 347-357- 5 Mai 1949 et 30 : N°706- p. 439-451- 5 Juin 1949
 - d) et POMMATAU E.- Les hypercorticismes - Revue Praticien - 5 : N°17 p. 1783 - 11 Juin 1955
79. = GUYENOT E.- PONSE K.- TROLLIET L.- Action masculinisante de l'urine de femme enceinte - C.R. Acad. Sc.- 198- p. 1930 - 1934
80. = HAMBLIN E.C. et col.- Urinary excretion of 17 KS in ovarian failure - J. Clin. Endocrino - 1 : p. 763 - 1941
81. = HAMPSON J.G.- MONEY J.- HAMPSON J.L. - Hermaphroditism : recommendations concerning case management - J.Clin. Endocrino - 16 : N°4 - APR 1956
82. = HECHTER O. et col.- The nature and the biogenesis of the adrenal secretory product.- Rec. Prog. Horm. Res.- 6- p. 215-41 -1951
83. = HENRY R.- THEVENET M.- Technique rapide de chromatographie des 17 CS neutres - ANN. Endocrino.- 14 : N°4 - p. 628-41-1953
84. = HILL R.T.- STRONG M.T.- Ovaries secrete male hormone - Endocrinology- 27 : p. 79 : 1940
85. = HOOFT C.- BODDAERT J.- VAN WINCKEL H.- VALCKE J.- Un cas de syndrome adeno-genital avec présence de cellules sympathicotropes dans le hile des ovaires : Ann. Endocrino : 17 : N°1- p. 1-14- 1956
86. = HUIS in't VELD
 - a) L'excrétion des 17 CS au cours de la grossesse - "Les Stéroïdes Urinaires" Masson édit. 1954- p. 42-56
 - b) Les 17 CS - in Exposés de Biochimie (série Polonowski)- Masson édit. 1957
 - c) et DINGEMANSE E.- Le métabolisme de la testostérone chez le sujet normal et chez des sujets atteints d'affections endocriniennes- Sem. Hôp. Paris- 28 : p. 417-424-1952
87. = HUMBLET H.- DEVIS R.- LEDERER J.- OSINSKI P.- VANEK R.- Etude biochimique d'un cas de pseudohermaphroditisme avec coexistence de troubles du métabolisme minéral et du métabolisme hydro-carboné Ann. Endocrino- 15 : N°6- p. 924-33-1954
88. = INGERSOLL F.M.- Mc DERMOTT W.V. jr - Syndrome of Stein-Leventhal- Am. J. Obst. Gyn.- 60 : N°81 - p. 117-125- Jul. 1950
89. = JAILER J.W.
 - a) Virilism - Bull. N.Y. Acad. Med. 29 : N°5- p. 377- May 1953
 - b) et LOUCHART J.- CAHILL G.F. - Adrenal Virilism- J.A.M.A.- 150 : N°6- p. 575-9- Oct 1952 ; J. Clin. Investig. 31 : N°10. p. 880- 4- Oct 1952
90. = JAYLE M.F.
 - a) Exploration biochimique de la cortico-surrénale- Ann. Endocrino- 12 : N°3. p. 404-50-1951

- b) et BEAULIEU E.- GONZALES FLORES L.- Les 17 CS conjugués urinaires Nature et fractionnement - Ann. Endocrino - 14 : N°4- p. 642-6-1953
 - c) et BRET J.- Elimination des stéroïdes urinaires dans l'hypertension, au cours du cycle menstruel, de la grossesse et de l'aménorrhée. Ann. Endocrino. 9 : N°5 - p. 390-5-1948
 - d) et CREPY O.- MESLIN F.- Nouvelle méthode d'exploration de la fonction lutéale...- Ann. Endocrino- 10 : N°2- p. 145-155-1949
 - e) et DECOURT J.- Communication sur l'existence de pregnanetécrol dans les urines de 2 sujets présentant un virilisme acquis - Soc. Endocrino- Mars 1957- à paraître dans Ann. Endocrino.-
 - f) et PONSE K.- in LISBOA 113
91. = JEAN-JEAN C.- Le syndrome prémenstruel - Thèse Toulouse 1956-
 92. = JEUNE M.- CHARRAT A.- Les syndromes cortico-surrénaux congénitaux Pédiatrie - 8 : p. 307-1053.
 93. = JONES G.S.-
 - a) et HOWARD J.E.- The use of ACTH and cortisone therapy in obstetrics and gynecology- New York State J. Med.- 53 : N°21 - p. 2463n6- 1 NOV 1953
 - b) et HOWARD J.E. - LANFORD H.- The use of cortisone in follicular phase disturbance - Fert-Sterility - 4- p. 49-1953
 94. = JUSTIN-BESANCON L.- KLOTZ H.P.- CONTAMIN- VILLIAUMEY J.- Etude clinique, biologique et anatomique d'un cas de syndrome de Cushing- Sem. Hôp. Paris- 27 : N°95- p. 3825-34-26 DEC 1951
 95. = KAPPAS A.- et col. A study of "idiopathic" hirsutism : a transitional adrenal abnormality - J. Cl. Endocrino- 16 - N°4 - p. 517-528- APR 1956
 96. = KATCH - The androgenic activity of ovarian transplants to the seminal vesicle of castrated male adulte rat - Endocrinology - 47. p. 370-1950
 97. = KEPLER E.J. - SPRAGUE R.G.- MASON H.L. - POWER M.H.- The pathologic physiology of adrenal cortical tumors and Cushing's syndrome - REC. Prog. Horm. Res - p. 345-1948
 98. = KLOTZ H.P.-
 - a) Virilisme Pilaire - Sem. Hôp. Paris- 30 : N°16- p. 988-9- 2 Mar. 54
 - b) Remarques sur les variations urinaires des 17 CS et 11 oxycorticostéroïdes avant et après perfusion de corticostimuline dans les hypercorticisismes surrénaliens Ann. Endocrino. 15 : N°5- p. 848-56-1954
 - c) et AVRIL J.- Particularités étiologiques et évolutions des obésités hypercorticisurrénales non tumorales (les obésités méta-surrénales) - Sem. Hôp. Paris- 31 : N°8- p. 424- 2 Fev. 1955
 - d) et AVRIL J.- Aménorrhée primaire et hypersecrétion d'androgènes : sans virilisme pilaire. Rôle du diencéphale - Ann. Endocrino. 16 : N°4- p. 545-7-1955
 - e) et AVRIL J.- Hypercorticisismes surrénaux d'origine hypothalamique - Ann. Endocrino.- 14 : p. 293-1953
 - f) Forte hypersecrétion d'androgènes avec virilisme pilaire au cours d'une grossesse. Ann. Endocrino- 16 : N°4- p. 542-1955
 99. = KOCH F.C.- in SOHYAL A.R. 168 a :
 100. = KOETS P.- Excrétion des 17 CS dans l'hirsutisme idiopathique - J. Cl. Endocrino- 9 : N°9. p. 795-800- Sept 1949
 101. = KUPPERMAN H.S.- FINKLER R.- BURGER J.- The effect of progesterone, oestrogen and cortisone upon androgen secretion and clinical picture of the adreno-genital syndrome - J. Cl. Endocrino - 12 : N°7- p. 948- Jul. 1952.
 102. = LAFFARGUE et col. Tumeurs virilisantes de l'ovaire - Presse Méd. 63 : p. 959-61 22-VI-1955.

103. = LAFFONT - Androgènes et grossesse - BUL. Soc. Gyn. Obst. 1 : p. 265 - 1949
104. = LANDING B.H.-
 - a) Hilar-cell proliferation in the adreno-genital syndrome - J. Cl. Endocrino- 14 : N°2 . p. 245- Feb. 1954
 - b) et GOLD E. The occurrence and significance of Leydig-cell proliferation in familial adrenal cortical hyperplasia - J. Cl. Endocrino 11 : p. 1436 : 1951
105. = LAROCHE GUY - CORTEEL-DELOR ; De l'influence de la concentration et de la dilution sur l'élimination des cétones stéroïdes - Ann. Endocrino : 7 : p. 190-5 - 1946
106. = LELONG M.
 - a) et JAYLE M.F. et col. Pubertés précoces et virilisme précoce chez les enfants des 2 sexes - Sem. Hôp. Paris - 30 : N°2 - p. 79-91- 6 Jan 1954
 - b) et JAYLE M.F. - JOSEPH R. et col. Le diagnostic biologique et clinique de l'hyperfonctionnement androgénique de la cortico-surrénale chez l'enfant - Sem. Hôp. Paris - Ann. Pédiatrie - N°19-2 p. 79- 1955
107. = LEVENTHAL M.L. COHEN M.R.- Bilateral polycystic ovaries. The Stein syndrome. Am. J. Obst. Gyneco. 61 : p. 1034-1951.
108. = LEVEQUE B.- Hyperplasie surrénale congénitale - Gazette Med. France - 63 N°4 p. 311-320- 25 Fev. 1956
109. = LEVESQUE J.- PLANSON-HENRY R.-THEVENET M.- BENOIT-DUPLAY-DEHELLY- Chromatographie des 17 CS dans un cas de puberté précoce par arrhéoblastome. Ann. Endocrino. 14- p. 668-1953
110. = LIEBERMAN S.- DOBRINER K.- HILL B.R.- FIESER L.F.- J. Biol. Chem- 172 : 1- p. 263-295- Jan 1948
111. = LICHWITZ A.- BARBIER P.- MOUTON- Les 17 CS- Sem. Hôp. Paris- 23 : N°35- 1947
112. = LIPSCHUTZ A.- Androgenic activity in the femal mammae- Nature- 40 : p. 892-1937
113. = LISBOA - Mémoire Asséistant Etranger - Paris 1956
114. = MAMOUH.- BURTIN A.- GUEZ A.- Syndrôme obésité - hirsutisme avec ovaires polykystiques - Sem. Hôp. Paris - 30 : N°17- p. 1047- 6-III-1954
115. = MARIE J.- SALET J.- Le syndrome de DEBRE-FIBIGER - Revue Praticien- 5 : N°27. 21-X-1955
116. = MARIE J.- BARBE J.- HEBERT S.- ROUSSEL A.- HOROWITZ F.- Le syndrome d'hyperplasie congenitale des surrénales de la période néo-natale - Arch. Franç. Pédiatrie 9 : p. 785-1952
117. = MASCHI M.- Sur 6 cas d'aménorrhée avec hyperandrogénie - Thèse Paris 1954 -
118. = MATHET P.- Les tumeurs masculinisantes de l'ovaire - Thèse Paris 1954- N°452
119. = MAYER G.- KLEIN M.- Les hormones du placenta : 3e Reun. Endocrino Lgue Franç. Masson édit. 1955- p. 47-86
120. = MAYER M.- HERVE R.- CAMENEN X.- A propos du syndrome de Stein-Leventhal - Rev. Franç. Gyneco. Obst. 51 : N°s 9-10 p. 289-311- 1956
121. = MERGER R.- LEVY- MELCHIOR - La dystrophie ovarienne - Sem. Hôp. Paris : 27 - p. 1934-9-1951
122. = MIGEON C.J.
 - a) Adrenocortical function and plasme 17 KS in man - Colloquia on Endocrino. vol. III - 1955.
 - b) in Rec. Prog. Horm. Res. 1957
 - c) et GERDNER L.I. Urinary oestrogens in hyperadrenocorticism - J. Cl. Endocrino. 12 : N°12 - p. 1513-31 Dec. 1952

123. = MIGLIAVA cc A.- Cortisone en gynécologie - Bul. Soc. Gyn. Obst. 2 : N°4 bis p. 216 - 1950
124. = MILLER A.M. DORFMAN R.I. MILLER M.- Métabolisme de la déhydroisoandrosterone- Endocrinology - 46 : N°1 - p. 105-110 - Jan. 1950
125. = MILLER de PAIVA L.- LOBO J.I.- MARCONDES da SILVA A.- Menarche and pregnancy after removal of an adrenocortical adenoma - J. Cl. Endocrino - 11 : N°3-37-1951
126. = MOORE C.R.- PRICE D.- GALLACHER T.F. Am. J. Anat.- 45 : p. 71-107 1930
127. = MUNSON P.L. et coi. : Studies on androgen production by the human adrenal cortex - J.Cl. Endocrino - 13 : p. 838-1953
128. = MUSSET R.- Les avortements à répétition - Bulletin Méd. - 1956
129. = NALBANDOV A.V.- in PARKES A.S. 134 c.
130. = NEJEDLY C.- BIAGINI S.- GIAMPORCARO S.- Quadro ormonale dei tumori dell' ovaio - Minerva Gin. 7 : N°18 - p. 233-4-30-IX-1955
131. = NETTER A.-
 - a) Gynecologie : Flammarion édit.
 - b) Comment traiter les aménorrhées - Flammarion édit. 1955
 - c) Sur quelques types encore peu étudiés d'aménorrhée - Trente exposés... d'endocrinologie - Masson éditeur 1956
 - d) Action des oestrogènes sur les 17 CS - communication orale
 - e) Action de la cortisone sur les gonadostimuline - Communication orale
 - f) Pathogénie de l'hyperandrogénie ovarienne - Communication orale
 - g) et HENRY R.- Etude hormonale de l'ovaire scléro-kystique - Assises Soc. Franç. Gynéco- Exp. Sc. Fr. édit. 1953
 - h) et HENRY R.- LUMBROSO P.- ASCHEIM S.- MASCHI M.- Sur certaines formes inédites de l'hyperandrogénie féminine - Revue Franç. Etudes Cl. et Bio.- 1 : N°3 p. 323-334-1956
 - i) et HENRY R.- THEVENET M.- LUMBROSO P.- MASCHI M.- La chromatographie des 17 CS dans 7 cas d'aménorrhée avec hyperandrogénie - Ann. Endocrino- 15 N°4- p. 559-67-1954
 - j) et HENRY R.- THEVENET M.- MASCHI M.- Six cas d'aménorrhée hyperandrogénique. Etude chromatographique des 17 CS - C.R. Soc. Franç. Gynéco : 24 : p. 168-1954
 - k) et LAMBERT A.- Pourquoi hyperfoïculinie ? Gynéco. Pratique - 3 : N°4 - p. 221-1952
 - l) et LAMBERT A.- ASCHEIM P.- Etudes sur l'insuffisance lutéale. Le traitement de certaines de ses formes par la cortisone - Gyneco- Obst- 54 : N°5 p. 574-84-1955
 - m) et LAMBERT A.- HENRY R.- THEVENET M.- Les insuffisances menstruelles avec hyperandrogénie - Soc. Med. Hôp. Paris - 6.V.1955
 - n) et LAMBERT A.- SALOMON Y.- Insuffisance lutéale et hyperexcrétion 17 céstéroïdes urinaires - C.R. Soc. Franç. Gynéco- N°4. IV- 1955
 - o) et MUSSET R.- Spanioménorrhée avec stérilité : guérison par intervention chirurgicale (syndrome dit de Stein-Leventhal) - Bul. Soc. Gyneco- Obst - 6 : N°4 p. 396-402 : 1954.
 - p) et YANEVA H.- SALOMON Y.- de LESTRADE F.- Physiologie de la ménopause : Assises Franç. Gynéco - 1956 - La Ménopause - Deshons édit.
132. = PALMER R.- La coelioscopie dans les ovarites - Assises Franç. Gyneco- Exp. Sc. Franç. édit. 1953 - p. 111
133. = PAPANICOLAOU G.N. - FALK E.A. - Action of pregnancy urine extracts on the external genitalia of guinea-pigs - Proc. Soc. Exp. Bio. Med. - 31 : p. 750-3-1934

134. = PARKES A.S.
 - a) Androgenic activity of ovarian extracts - Nature - 139 : p. 965 - 1937
 - b) Adrenal-gonad relationship - Physiol. Rev. 25 : p. 203-1945
 - c) Androgenic activity of the ovary - Rec. Prog. Horm. Res. Vol. 5 - p. 101-114-1950
135. = PASCHKIS K.E. - in Parkes A.S. 134 c
136. = PEDERSEN J.- HAMBURGER C. - Virilizing Leydig cell tumor of ovary report of a case with special reference to the hormone excretion - Acta Endocr. = 13 : N°2 - p. 109-122 - VI - 1953
137. = PERIN M.- Contribution à l'étude des obésités - Thèse Paris 1954
138. = PIET BERTON de LESTRADE F. = Contribution à l'étude de la physiologie de la ménopause. Thèse Paris 1956 - N°208
139. = PINCUS G.- New color reaction for certain urinary 17 KS - Endocrinology - 32 : p. 176 - 1943
140. = PIOTTI L.E. - Corticostéroïdes urinaires et extraction butylique - 3e Reun. Endocrino- Lgue Franç. Ann. Endocrino- N°4 - 1955
141. = PLATE W.P.
 - a) Hirsutism in ovarian hyperthecosis - Acta Endocrino - 8 : p. 17-32 - 1951
 - b) The stimulating effect of chorionic gonadotrophin on the adrenal cortex. Acta Endocrino. 11 : p. 119-26-1952
 - c) Le syndrome de Stein-Leventhal - Sem. Hôp. Paris - 29 : N°1 E 34 1vr. 1953
142. = PONSE K.-
 - a) Gonadotropines chorioniques et fonction androgène de l'ovaire Fonction lutéale - Masson édit. 1954 - p. 57-62
 - b) La fonction androgène de l'ovaire chez l'animal - 3e Reun. Endocrino. Lgue Franç. Masson édit. 1955- p. 89-138
143. = PRADER A. - Pseudohermaphroditismus femininus - Helv. Paed. Acta 9 : p. 231-1954
144. = PUNDEL J.P. Les frottis androgéniques : Bruxelles Med. 35 : 29- p. 1440-52-17-VII-1955
145. = RAMBERT P.- Les syndrômes d'hyperfonctionnement cortico-surrénal 26 : p. 1592-1950
146. = RAMON - CALMETTES C.- Contribution à l'étude du virilisme chez la femme, à propos de 27 cas. Données cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques - Thèse Paris 1955- N°783
147. = RAVINA J.- Elimination des stéroïdes urinaires au cours de grossesses précédées de fausses couches à répétition. "Fonction Lutéale" Communic.- Masson édit. 1955 - p. 107
148. = REIFENSTEIN E.C. - 17 OH progesterone and adrenal virilism - J. Cl. Endocrino - 16 : N°9 p. 1262-75- Sep. 1956
149. = REMOUCHAMPS L.- GHIJSBRECHT P.- Considérations sur le syndrome de virilisation d'origine ovarienne - Ann. Endocrino- 15 : N°3 p. 229-233- 1954
150. = RIESS H.- Demonstration of male sex hormones in pregnancy urines and in placenta - J.A.M.A. 149 : N°8- p. 794- 21.VU.1952
151. = ROBERT H.- Tt. chirurgical des aplasies vaginales - Bul. Soc. Gyn. Obst. 7 : N°2 bis - p. 71-87-1955
151. bis = ROTTINGHUIS H.- L'hirsutisme dans le syndrome de Stein-Leventhal- Gynaccologia - 134 : N°2 - p. 108-116- VIII. 1952
152. = RUBIN B.L. ROSENKRANTZ h.- DORFMAN R.I. PINCUS G.- Separation of 17 KS in a 24 hours urine sample - J. Cl. Endocrino- 13 : N°5- p. 568- 1953

153. = SACHS B.- SPIRO D.- Leydig celle tumor of the ovary : report of a case with virilism including postmortem findings - J. Cl. Endocrino.- 11 : p. 878-1951
154. = SALMON U.S. Effect of testosterone propionate upon gonadotropic hormone excretion and vaginal smears of human female castrate - Pros. Soc. Exper. Bio. Med.- 37 : p. 488-1937
155. = SALTER W.T. - CAHEN R.L. - SAPPINGTON T.S. - Les 17 CS dans le métabolisme J. Cl. Endocrino. 6 : N°1- p. 52-76- Jan. 1946
156. = SAMUELS L.T.- The metabolism of androgens by tissues - Rec. Prog. Horm. Res.- 4 : p. 65-1949
157. = SAYERS G.-
 - a) Progress in Endocrinology - Soskin - 1950
 - b) Regulation of the secretory activity of the adrenal cortex - Am. J. Med.- 10 : p. 539-1951
158. = SCAGLIONE S.- La syndrome du Stein-Leventhal - "Prophylaxie en Gyneco-Obst" Genève 1954
159. = SCHILLER S.- DORFMAN R.I.- MILLER M.- Metabolism of steroid hormones - Endocrinology - 36 : p. 355-1945
160. = SCHWARTZ J.- L'exploration fonctionnelle de la cortico-surrénale par les stéroïdes - Masson Edit. 1953
161. = SCOTT- Fertility and Sterility - 7 : p. 44-56- Jan 1956
162. = SCULLY R.E. New Engl.- 246 : p. 667-1952
163. = SEGALOFF A.- STERNBERG W.H.- GASKILL C.J.- Effects of entestrofic doses of chorionic gonadotropin in women - 11 : N°9- p. 936-944 Sep. 1951
164. = SENDRAIL M.-
 - a) et GERAUD J.- GLEIZES L.- Les applications des dosages urinaires d'hormones stéroïdes en clinique endocrinologique - Vie Med.- p. 9-16-6.VI. 1949
 - b) et GLEIZES L.- La fonction androgène de la femme et ses troubles Revue Patho. Gén. et Comparée - 648- p. 661- Mai 1954
 - c) et GLEIZES L.- BARRAUD M.- Les formes hyperandrogéniques du syndrome prémenstruel - Ann. Endocrino.- 14 : N°4 - p. 696-9- 1953
 - d) et GLEIZES L.- JEAN JEAN C.- Etude du fractionnement des 17 CS dans les formes hyperandrogéniques du syndrome prémenstruel - Ann. Endocrino- 16 : N°4- p. 582- 1955
 - e) et GLEIZES L.- JEAN JEAN C.- Syndrôme prémenstruel et hyperandrogénie - Sem. Hôp. Paris (Ann. Rech. Med). 32 : N°5 - Juin 1956
165. = SIEBKE R.- Arch. f. Gyn.- 146 : p. 415-1931
166. = SIMONIN R.- Le syndrome de Stein-Leventhal- Sud Med. et Chir.- 89 : p. 4506-1956
167. = SOFFER L.J. GABRILOVE J.L. - JAILER J.W. - JACOBS M.D. - The virilizing syndrome in man - Rec. Prog. Horm. Res.- Vol. 5 - p. 407-438- 1950
168. = SOHVAL A.R.-
 - a) in Tex book of Endocrinology - Soffer L.J. 1956
 - b) et SOFFER L.J. - The influence of cortisone and ACTH on urinary gonadotropin excretion - J. Cl. Endocrino. - 11 : p. 677-1951 et 12 : p. 960-1952
169. = STEIN I.F. -
 - a) The management of bilateral polycystic ovaries - Fert. Steril. 6 : N°3- 1955
 - b) et COHEN M.R. - Surgical treatment of bilateral polycystic ovaries - Am. J. Obst. Gyneco.- 38 : p. 465-1939

- c) et LEVENTHAL M.L. - Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries - Am. J. Obst. Gyneco- 29 : p. 181-1935
170. = STEINACH E.- KUN H.- Transformation of male sex hormones into substance with action of a female hormone - Lancet - 2 : p. 845 - 1937
171. = STERNBERG W.H.-
- a) The morphology, androgenic function, hyperplasia and tumors of the human ovarian hilus cells - Am. J. Path.- 25 : p. 493-1949
- b) et SEGALOFF A.- GASKILL C.J.- Influence of chorionic gonadotrophin on human ovarian hilus cells - J. Cl. Endocrino.- 13 : p. 139-154-1953
172. = STURGIS S.H. New. Engl. J. Med.- 250 : p. 296-1954
173. = SYDNOR K.L. et col. Blood adrenocorticotropin in children with congenital adrenal hyperplasia - Proc. Soc. Exper. Bio. Med.- 82 : p. 695- 1953
174. = TALBOT N.B. et col. Alpha and beta neutral KS (androgens) - New Eng. J. Med. - 223 : p. 369 - 1940 -
175. = TUFFIER T.- Le virilisme surrénal - Bul. Acad. Med. Paris. 71 : p. 726 - 1914
176. = TURIAT J.- ZIZINE L.- Utilisation de la cortisone pour le diagnostic et le traitement des états d'hypercorticisme - Revue Praticien- 4 : N°32 - 11 -XII-1954
177. = VAGUE J.- Les types somatiques - EMC - Endocrino - 10570 A 10 - 7 - 1956
178. = VAN DE WIELE R.- JAILER J.W.- GOLD J.J.- LIEBERMAN S.- Attempt et classification of types of hirsutism in women by chromatographic analysis of the urinary 17 KS - J. Cl. Endocrino. - 14 : p. 776 - VII - 1954
179. = VARANGOT J.-
- a) Hormonothérapie gynécologique - Masson édit. - 1946
- b) L'emploi de la cortisone au cours de la grossesse - 3e Reun. Endocrini. Lgue Franç.- Rapports - Masson édit. 1955- p. 324-345
180. = VENNING E.H. - Adrenal function in pregnancy - Endocrinology - 39 : p. 203 - 1946
181. = VERE R.D.(de) - DEMPSTER K.R. : Un cas de syndrome de Stein-Leventhal associé à un cancer de l'endomètre - J. Obst. Gyn. Brit. Emp.- 60 : N°6- p. 865-1953
182. = WALTERS W.- SPRAGUE R.G.- Hyperfunctioning tumors of the adrenal cortex : JAMA - 141 : N°10 - p. 653-6-5. XI. 1949
183. = WEILL J.- BERNFELD - Les hypercorticismes fonctionnels - 1ère Reun. Endocrino. Lgue Franç. Communic.- Masson Edit - 1951- p. 307
184. = WILKINS L.-
- a) Diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence - Ch. C. Thomas Edit. Springfield - U.S.A.
- b) et BONGIOVANNI A.M.- CLAYTON G.W.- GRUMBACH M.M.- VAN WYCK J.- Virilizing adrenal hyperplasia : its treatment with cortisone and the nature of the steroid abnormalities - Colloquia on Endocrino - Tome VIII - 1955
- c) et GRUMBACH M.M. - VAN WYCK J.- SHEPARD F.- PAPADATOS V.- Hermaphroditism - Pediatrics - 16 : N°3 - p. 287-1955
- d) et LEWIS R.A.- KLEIN R.- ROSEMBERG E.- The suppression of androgen secretion by cortisone in a case congenital adrenal hyperplasia - Bul. Johns Hopkins Hosp. - 86 : p. 249-1950
- e) et col. Further studies on the treatment of congenital adrenal hyperplasia - J. Clin. Endocrino. 12 : p.255 ; 277 ; 1015 - 1952.

185. = ZARA M.- Gynécologie - "Les Monographies" - Garnier édit.-
186. = ZARROW M.X.- MUNSON P.L. - SALTER W.T.- J. CL. Endocrino.- 10 :
N°7 - p. 692-702- 1950
187. = ZIMMERMANN W.- Eine Farbreaktion der Sexualhormone und ihre
Anwendung zur quantitativen colorimetrischen bestimmung - Ztschr.
f. Physiol. Chem. 233 : p. 255 - 1935.

